

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

N°

THÈSE 829

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement le 9 Juillet 1952

PAR

Roland-Maurice SAUVAGET

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 27 Mai 1926, à Graçay (Cher)

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE

L'HISTAMINEMIE

dans divers états neuro-psychiatriques

*(Travail du Service de Neuro-Psychiatrie de l'Hôpital Militaire
d'Instruction du Val-de-Grâce)*

Président : M. L. BINET, Doyen

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1952

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement le 9 Juillet 1952

PAR

Roland-Maurice SAUVAGET

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 27 Mai 1926, à Graçay (Cher)

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE

L'HISTAMINEMIE

dans divers états neuro-psychiatriques

*(Travail du Service de Neuro-Psychiatrie de l'Hôpital Militaire
d'Instruction du Val-de-Grâce)*

Président : M. L. BINET, Doyen

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

—
1952

DOYENS HONORAIRES :
MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu; Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	Olivier (E.)
Anatomie pathologique	Leroux (R.)
Bactériologie	Gastinel (P.)
Biologie médicale	Verne (J.)
Cancérologie médicale et sociale	Huguenin (R.)
Carcinologie	Oberling (C.)
Chimie médicale	Polonovski (M.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu Brocq (P.)
	Saint-Antoine Cadenat (F.)
	Salpêtrière Mondor (H.)
	Cochin Quénu (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	Merle d'Aubigné (R.)
Clinique de cardiologie	Donzelot (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	Fèvre (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	Monod (R.)
Clinique de la tuberculose	Bernard (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	Petit - Dutaillys (D.)
Clinique de puériculture	Lelong (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Gougerot (H.)
Clinique des maladies du sang	Chevallier (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	Alajouanine (T.)
Clinique des maladies des enfants	Debré (R.)
Clinique des maladies infectieuses	Mollaret (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	Delay (J.)
Clinique gynécologique	Mocquot (P.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu Bénard (H.)
	Bichat Laroche (G.)
	Cochin Harvier (P.)
	Pitié Lian (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	Justin - Besançon (L.)
Clinique médicale propédeutique	Pasteur Vallery-Radot (L.)
Cliniques obstétricales	Tarnier Lantuejoul (P.)
	Baudelocque Lévy-Solal (E.)
	Port-Royal Portes (L.)
Clinique ophtalmologique	Velter (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	Lemaître (F.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	Richet (C.)
Clinique psychiatrique infantile	Heuyer (C.)
Clinique rhumatologique	Coste (F.)



Clinique stomatologique	Dechaunie (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	Sénèque (J.)
Clinique thérapeutique médicale	Chabrol (E.)
Clinique urologique	Fey (B.)
Embryologie	Giroud (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Bariéty (M.)
Histologie	Champy (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	Cathala (J.)
Hygiène et médecine préventive	Joannon (C.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Piédelièvre (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Gailliard (H.)
Pathologie chirurgicale	De Gaudart d'Al- laines (F.)
Pathologie exotique	Lavier (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	Lemaire (A.)
Pathologie médicale	Moreau (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	De Gennes (L.)
Pharmacologie et matière médicale	Hazard (R.)
Physiologie	Binet (L.)
Physique médicale	Strohl (A.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale	Moulouguet (P.)
Thérapeutique	Turpin (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

	Cordier (J.-C.)
	Pr. s. ch.
Anatomie	Debeyre (J.)
	Delmas (A.)
Anatomie patholo- gique	Gauthier-Villars (Mlle P.) Pr.s.ch.
	Busser (F.)
Bactériologie	Fasquelle (R.)
	Nevot (A.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
	Ettori (J.)
	Pr. s. ch.
Chimie médicale	Jayle (M.-F.)
	Pr. s. ch.
	Schapira (G.)
Dermato - Syphi- ligraphie	Degos (R.)
	Bulliard (H.)
	Pr. s. ch.
Histologie	Coujard (R.)
	Desclaux (P.)
Hydrologie	Debray (C.)
	Boyer (J.)
Hygiène	Deparis (M.)
	Derobert (L.)
Médecine légale	Gaultier (J.)
Neurochirurgie	N...
Neurologie	Sèze (S. de)
	Grasset (J.)
Obstétrique	Lepage (F.)
	Mayer (M.)

MM.

	Merger (R.)
Obstétrique	Ravina (J.)
	Varangot (J.)
	Offret (G.)
Ophthalmologie	Desvignes (P.)
	Halphen (E.)
	Pr. s. ch.
Oto - rhino - la- ryngologie	Maduro (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.)
Parasitologie co- loniale	Chabaud
	Aboulker (P.)
	Baumann (J.)
	Gosset (J.)
	Huguier (J.)
	Laurence (G.)
Pathologie chirur- gicale	Léger (L.)
	Olivier (Cl.)
	Padovani (P.)
	Poilleux (M.)
	Roux (M.)
	Rudler (J.-C.)
	Verne (J.-M.)
Pathologie expé- rimentale	Merklen (P.)
	Bernard (J.)
	Boudin (G.)
Pathologie médi- cale	Castaigne (P.)
	Conte (M.)
	Decourt (J.)
	Domart (A.)

	MM.		MM.
Pathologie m cale	Dreyfus (Gilbert)	Physiologie	Bargeton (D.)
	Fauvert (R.)		Parrot (J.-L.)
	Hamburger (J.)		Dognon (A.)
	Kourilsky (R.)	Physique médicale	Pr. s. ch.
	Lamy (M.)		Djournon (A.)
	Mauric (G.)		Gougerot (L.)
	Milliez (P.)	Psychiatrie	Baruk (H.)
	Perrault (M.)	Psychiatrie infan- tile	Michaux (L.)
	Rambert (P.)	Stomatologie	Chaput (Mme A.)
	Thieffry (St.)	Thérapeutique ...	Brouet (chargé de l'enseignement)
Pédiatrie	Turiaf (J.)	Urologie	Kuss (R.)
Pharmacologie	Laplane (R.)		
	Marie (J.)		
	Lévy (Mlle J.)		
	Pr. s. ch.		
	Cheymol (J.-H.)		

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES
RAPPELES A L'EXERCICE
POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. Basset (A.) (Pathologie chirurgicale), Brindeau (A.) (Obstétrique)
Gatellier (J.) (Clinique chirurgicale), Le Lorier (V.) (Obstétrique)
Vaudescau (R.) (Obstétrique)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgi- cale	Ameline (A.)	Clinique médicale	Marchal (G.)
	Funck - Brentano (P.)		Mouquin (M.)
	Ménégaux (G.)		Soulié (E.)
	Patel (J.)	Clinique obstétri- cale	Digonnet (L.)
	Sicard (A.)		Ecalte (G.)
Clinique médicale	Boulin (R.)	Clinique ophtal- mologique	Lacomme (M.)
	Brouet (G.)		Sureau (M.)
	Cachera (R.)		Renard (G.)
	Delarue (A.)	Clinique oto-rhi- no - laryngolo- gique	Aubin (A.)
	Garcin (J.)	Clinique urologi- que	Couvelaire (R.)
	Haguenau (M.)		
	Lenègre (J.)		

MM.
Secrétaire de la Faculté .. Morel (J.)
Secrétaire-adjoint Mlle Chaintrenil (G.)

Bibliothécaire en Chef Docteur Hahn (A.)
Bibliothécaires Mlles Dumaitre (P.), Goichon (A.-M.)
Laurent (H.), Le Noir (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MA SOEUR

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

ET DE MA MARRAINE

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE DOYEN L. BINET

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Necker
Membre de l'Académie de Médecine et de l'Institut
Grand Officier de la Légion d'Honneur

*Pour le grand honneur qu'il
nous fait en acceptant la présidence
de cette thèse.*

Hommage respectueux.

A MON MAITRE,

M. LE MÉDECIN COMMANDANT J. VELLUZ

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

*Qui m'a inspiré ce travail. En
témoignage de mon respectueux
attachement et de ma profonde
reconnaissance.*

A M. LE MÉDECIN COLONEL HAMON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Médecin-Chef du Service de Neuro-Psychiâtrie
de l'Hôpital Militaire d'Instruction du Val-de-Grâce

A M. LE MÉDECIN COLONEL JAULMES

Médecin spécialiste des Hôpitaux militaires
Chef du Laboratoire Central de Physiologie
du Service de Santé

*Qui m'a accueilli avec tant de
bienveillance dans son laboratoire.
Hommage de respectueuse grati-
tude.*

A M. LE MÉDECIN LIEUTENANT-COLONEL PARAIRE

Médecin et Spécialiste des Hôpitaux militaires

A M. LE MÉDECIN CAPITAINE DAMASIO

Spécialiste des Hôpitaux militaires
Chef du Laboratoire d'Electroencéphalographie
de l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce

A M. LE PHARMACIEN CAPITAINE PAJARD

Chef du Laboratoire de Chimie
de l'Hôpital Militaire Bégin

*Avec nos remerciements pour son
précieux concours.*

A M. JECQUIER

de l'U.C.L.A.F.

*Qui nous a reçu si aimablement
dans son laboratoire.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre vive gratitude.*

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX CIVILS
ET MILITAIRES DE LYON ET DE PARIS

AUX MÉDECINS ASSISTANTS
ET A TOUT LE PERSONNEL
DU SERVICE DE NEURO-PSYCHIATRIE
DE L'HOPITAL MILITAIRE DU VAL-DE-GRACE

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE
DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

INTRODUCTION

La découverte des antihistaminiques de synthèse a remis en honneur les études sur l'allergie et il est peu de chapitres de la pathologie où l'on n'ait envisagé son intervention.

En psychiatrie toutefois, l'allergie n'a fait l'objet que d'un nombre très restreint de travaux.

Des essais de traitement par les antihistaminiques ont été effectués avec plus ou moins de succès. Il est difficile d'en tirer des conclusions valables d'ordre pathogénique en raison des actions secondaires nombreuses de ces produits : anticholinergie, action dépressive sur le système nerveux central, augmentation de la résistance capillaire, action anesthésique locale, action quinidinique.

Par ailleurs, les critères d'efficacité sur le plan psychiatrique sont parfois d'appréciation délicate.

Il serait à priori intéressant de pouvoir préciser les variations du taux en histamine des liquides biologiques au cours de diverses manifestations psychiatriques à retentissement métabolique plus ou moins important.

L'hyperhistaminie constituerait un argument en faveur de l'intervention d'un mécanisme allergique qu'il conviendrait alors de discuter.

Les dosages dans le liquide céphalo-rachidien

qui normalement contient très peu d'histamine. auraient, certes, leur intérêt ; mais pour des raisons pratiques, ces dosages sont de réalisation difficile. Nous avons eu exclusivement recours aux dosages d'histaminémie et nos déterminations ont porté principalement sur les syndromes anxieux. Il a en effet été signalé que les émotions semblent entraîner une libération d'histamines et, d'autre part, que les allergiques sont facilement anxieux, que très souvent ces sujets présentent une irritabilité et une instabilité vasomotrice importante.

Après avoir rappelé, dans une première partie, les propriétés essentielles de l'amine et étudié son intervention en physiologie et en pathologie à la lumière des travaux les plus récents, nous rapportons donc dans ce travail le résultat de nos recherches. Nos dosages ont été effectués sur le sang total.

Nous décrivons la technique utilisée qui fait appel pour l'extraction à la méthode de Code et pour l'essai biologique à la contraction de l'iléon terminal du cobaye.

L'épreuve thérapeutique par les antihistaminiques de synthèse n'a pu être pratiquée que chez huit malades.

A été utilisé le 3554 R.P. qui associe à son action spécifique sur l'histamine un pouvoir inhibiteur marqué sur l'acétylcholine ; il semble en effet que ces deux substances interviennent simultanément dans le déterminisme des manifestations étudiées.

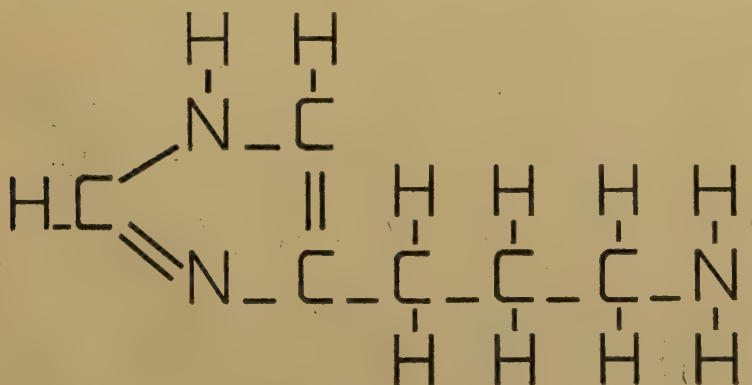
Nous avons également, dans le cadre de ce travail, recherché expérimentalement l'action de l'histamine injectée par voie sous-cutanée sur le tracé électro-encéphalographique chez l'homme.

PREMIÈRE PARTIE

I. — PROPRIÉTÉS PHYSICOCCHIMIQUES DE L'HISTAMINE

La β imidazolethylamine qui connaîtra plus tard une fortune exceptionnelle sous le nom d'histamine fut préparée par synthèse dès 1907 par Windaus et Vogt.

Trois ans plus tard et à peu près simultanément, Barger et Dale en Angleterre, Ackermann et Kutscher en Allemagne, isolaient cette même substance en partant de l'ergot de seigle et la β imidazoléthylamine entraît dans la grande catégorie des amines biogènes. Chimiquement, c'est un imidazol portant une fonction amine et répondant à la formule :



C'est une base aminée puissante, cristallisant en aiguilles incolores à partir de sa solution chloroformique. L'histamine fond à 84° , entre en ébullition vers 200° . Soluble dans l'eau, l'alcool éthylique, l'acétone et à un degré moindre dans le chloroforme à chaud, elle est insoluble dans l'éther.

In vitro et en milieu stérile, l'histamine est thermostable. Si en milieu alcalin elle est détruite rapidement, surtout si elle est en solution impure, ses solutions acides sont très stables, même à des températures assez élevées, et cette propriété est utilisée pour leur conservation.

L'histamine peut être adsorbée par le charbon de bois, fait mis à profit pour son isolement des urines. L'adsorption sur le charbon de bois augmente avec l'alcalinité, alors que pour la terre à foulon ou le trisilicate de magnésium, elle est plus forte en milieu acide. Phelps et Peters attribuent ce fait à ce que le charbon de bois adsorbe la base libre.

Les sels de l'histamine ont les mêmes caractères de solubilité que la base, sauf pour le chloroforme à chaud dans lequel ils sont insolubles.

Le dichlorhydrate est le plus utilisé, tant pour les recherches biologiques que pour les applications thérapeutiques de l'histamine.

Le dipicrate qui fond à 238° - 242° cristallise en prismes rhombiques et sert à l'isolement de la base dans le procédé de Best, Dale, Dudley et Thorpe.

II. — MÉTABOLISME

Malgré l'importance des travaux accomplis sur ce sujet, nos connaissances sur le métabolisme et le mode d'action de l'histamine sont encore très fragmentaires. Les conclusions de l'expérimentation sur les animaux doivent être transposées avec beaucoup de prudence à la physiologie humaine ; il convient encore de rappeler la grande variété d'action selon les animaux d'expérience. En 1927, Best, Dale, Dudley et Thorpe établissent que l'histamine est un produit de métabolisme des animaux et des végétaux supérieurs.

Encore actuellement, il est difficile d'affirmer si, comme l'a soutenu Dale, elle est libérée localement chaque fois que des cellules subissent un traumatisme indépendamment de toute innervation et si elle est seulement le témoin d'un stress, de la réponse de l'organisme à une perturbation brutale comme différents auteurs l'ont soutenu.

L'emploi des antihistaminiques de synthèse semble accréditer dans beaucoup d'esprits cette notion de toxicité de l'histamine pour l'organisme. Toutefois, de nombreux faits plaident en faveur de son rôle physiologique. A la suite d'Ungar, on peut la considérer comme une véritable hormone tissulaire ayant un métabolisme physiologique et jouant en particulier un rôle dans la régulation normale de la circulation. Dans son travail, G. Ungar (1937) apportait de nombreux arguments amenant à considérer

l'histamine comme jouant un rôle de médiateur chimique analogue à celui de l'acétylcholine ou de la sympathine en particulier dans la vasodilatation dite réflexe, antidromique ou en rapport avec les réflexes d'axone de Langley. De récents travaux suédois que nous analyserons plus en détail dans l'étude pharmacodynamique, laissent supposer que l'histamine pourrait également jouer un rôle dans le fonctionnement du système sympathique et dans la perception de la douleur. Le rôle de l'histamine dans la régulation circulatoire locale semble avoir également trouver une confirmation dans la démonstration de son antagonisme avec l'adrénaline et la mise en évidence par Anrep et ses collaborateurs de sa libération par le travail musculaire. Il est permis de penser que l'histamine joue un rôle dans l'hyperhémie fonctionnelle.

FORMATION — ORIGINE

Le mode et le lieu de formation de l'histamine dans l'économie sont mal connus. Les inégalités de répartition dans les différents viscères et dans les tissus demeurent inexplicées. L'origine exogène a été envisagée. La nourriture apporterait une certaine quantité d'histamine qui serait absorbée par l'intestin, comme cela se passe pour les vitamines. Adam et ses collaborateurs ont en effet trouvé une augmentation de l'histamine libre dans les urines après absorption d'histamine par voie orale. Cet apport exogène n'est donc pas à exclure, mais il est impossible actuellement de calculer la quantité d'histamine provenant de cette source, car nous savons très peu de choses sur la teneur des aliments en substance histaminique. Toutefois, il paraît douteux que ce soit

la principale source de l'histamine dans l'organisme (1).

Sa formation à partir de l'histidine semble également démontrée actuellement. En 1912, Berthelot et Bertrand, Mellenby et Twort mettent en évidence a décarboxylation de l'histidine avec production d'histamine sous l'influence de certains micro-organismes intestinaux du groupe *Escherichia*. Ce fait est confirmé par Hanke et Koesler (1924) et Loeper peut soutenir la théorie digestive de la formation de l'histamine. En 1928, Ellinger démontre *in vitro* son apparition par décarboxylation de l'histidine soumise aux radiations ultra-violettes. En 1937, Holz établit que la conversion d'histidine en histamine peut être également obtenue *in vitro* par l'action de l'acide ascorbique. Enfin, depuis 1937 de nombreux travaux (Holz et Heise, Bloch et Pinosch, Verle et coll. Blashko) ont démontré que le rein et le foie de certains animaux contiennent une diastase capable de donner naissance à l'histamine au dépens de l'histidine par décarboxylation.

Les conditions d'action de cette histidine carboxylase sont aujourd'hui assez bien connues. Zoltan T. Wirtschafter et Rudolf Widman montrent *in vivo* la production d'histamine chez l'homme par injection intraveineuse de 500 milligr. d'ascorbate de sodium suivie d'une injection intramusculaire de 5 cm³ d'histidine à 4 p. 100 simultanément avec une injection sous-cutanée de 100 milligrammes d'ascorbate de sodium. Cette diastase serait également activée par les corps à fonction SH. Cette dia-

(1) Il est possible que l'histamine exogène joue un rôle plus important en pathologie. J.-L. Parrot montre que chez le cobaye l'histamine ingérée pénètre largement si l'animal a reçu préalablement de la putrescine.

stase semble donc pouvoir jouer un rôle dans la production de l'histamine chez l'homme. Il semble que le foie puisse tenir une place importante dans sa production comme dans son stockage (Chambon et Bertier, 1945). H. Blaschko (1945) émet cependant des doutes quant à l'importance qu'il convient d'attribuer à ce mécanisme dans la formation de l'histamine chez l'homme ; il constate en effet l'absence de la diastase dans de nombreuses espèces animales.

Si d'ailleurs ce mécanisme joue, il n'exclut pas la possibilité de formation de l'histamine à partir d'autres réactions chimiques. Cette hypothèse nous semble même fort probable.

RÉPARTITION — STOCKAGE

Il semble que l'histamine ait été trouvée partout où elle a été recherchée ; les différents tissus en contiennent une quantité variable avec les espèces. Certains faits laissent supposer que l'histamine est stockée sous forme d'un complexe inactif dans lequel elle entre. Ainsi, par exemple, selon Gaddum, le corps d'un chat contient une quantité d'histamine suffisante pour le tuer si elle lui était administrée. Ce complexe jusqu'à maintenant n'a pas été isolé.

J.-L. Parrot et G. Richet (1944) constatant la libération de l'histamine tissulaire par le mercure pensent qu'elle serait liée aux groupes sulfhydriles des acides aminés entrant dans la composition des protides.

Rocha e Silva se basant sur le fait que l'histamine tissulaire est libérée par la trypsine pense qu'elle est rattachée par sa fonction amine aux groupes carboxyles de l'arginine et de la lysine qui entrent elles-mêmes dans la composition des protéines tissulaires. Tout récemment, J.-L. Parrot,

Urquia D.-A. et Laborde ont constaté que la γ globuline du sérum humain était capable de capter l'histamine *in vitro*, mais il semble s'agir ici d'une simple adsorption.

DESTRUCTION

La destruction de l'histamine dans l'organisme est mieux connue que sa formation. On sait depuis longtemps que certains organes : reins, intestin (Carlsten 1920, Best et Mac Henry 1930), poumons (L. Binet et Marquis 1935) contiennent une diastase, l'histaminase, capable de transformer l'histamine en un corps inactif encore indéterminé. L'histaminase existe également dans le sang et dans les muscles (Mongar et Schild 1951) et en réalité, il semble qu'elle soit beaucoup plus largement répandue dans les tissus que nos moyens de détection et de dosage peu sensibles permettent de le supposer. Comme pour l'histamine d'ailleurs, il semble qu'il y ait en outre de grandes variations dans sa répartition suivant les espèces considérées. Ainsi, par exemple, l'enzyme contenu à un taux élevé dans les reins du chien et du chat n'a pas été retrouvé dans ces mêmes organes chez le rat et le cobaye (Mac Henry et Gavin 1931) pas plus que chez le lapin (Anrep, Barsoum et Talaat 1936). Enfin, le fait qu'on le trouve dans la lymphe (Carlsten) fait supposer qu'elle peut passer d'une partie du corps à une autre (Rose et collab. 1951). Gaddum pense que l'histaminase est présente aux côtés de l'histamine en quantité suffisante pour la détruire rapidement avant sa diffusion et qu'elle contrôle son action de la même manière que la cholinestérase contrôle celle de l'acétylcholine.

HISTAMINASE

Dans un travail passé pratiquement inaperçu, car il n'utilise pas le terme histamine, mais la désignation chimique A C Eustis dès 1915 démontre la présence d'une substance inactivant l'histamine dans l'organisme vivant. Best en 1929 reprend la question et on le considère habituellement comme l'auteur de la découverte. C'est lui qui, avec Mac Henry, suggère le terme d'histaminase.

Dans les années 1938 à 1941, Zeller et ses collaborateurs effectuent des travaux importants sur la chimie de cet enzyme. Ils montrent en particulier qu'il ne possède pas une spécificité d'action absolue pour l'histamine et que d'autres diamines telles que la cadavérine et la putrescine sont également détruites. Ceci est confirmé par Miss Kappeler Adler (1949) qui montre que la présence de cadavérine freine l'inactivation de l'histamine. Se fondant sur ces considérations, Zeller avait proposé de remplacer le terme d'histaminase par celui de diaminoxydase, mais Blaschko (1949) montre que l'enzyme n'a pas d'action sur les diamines dans lesquelles les deux groupes aminés sont réunis par une chaîne de plus de huit carbones. De plus, quand l'enzyme purifié est dialysé, son action sur l'histamine diminue tandis que celle sur la cadavérine augmente (1).

L'adoption de ce terme ne ferait donc rien gagner en exactitude. En fait, il reste beaucoup à apprendre sur l'histaminase ; l'enzyme n'a pas été encore isolé et sa structure chimique est inconnue. Selon Swedin et Zeller (1943), ce serait une flavo-protéine. On n'est pas mieux renseigné sur son méta-

(1) Ce fait serait dû au manque de flavine adénine nucléotide d'après Gaddum).

bolisme dont on ne connaît à peu près rien. Dosant l'histaminasémie au cours de la grossesse, Miss Kappeler Adler trouve qu'elle est directement proportionnelle à la quantité de tissu placentaire actif dans l'utérus. Tout récemment, les travaux de Svanberg (1950) viennent confirmer ces faits. Il en découle que la décidua est la source de l'élévation de l'histaminasémie plasmatique pendant la grossesse et que l'histaminase peut être produite par l'endomètre sous l'influence de la progestérone chez la femme non enceinte.

Il existe sûrement d'autres sources de production en dehors de la muqueuse utérine, mais elles restent encore à découvrir. Il semble bien exister également un mécanisme régulateur de la production d'histaminase, mais jusqu'ici il est complètement inconnu. Anrep, Barsoum et Talaat constatent que la quantité d'histaminase présente dans les poumons du rat n'est pas augmentée par une administration répétée d'histamine. Le mode d'action lui-même est tout aussi hypothétique. Best et Mac Henry pensaient qu'il s'agissait d'une rupture du noyau imidazol, mais la plupart des auteurs croient à une oxydation portant sur la chaîne latérale (Gebauer Fuelnegg et Alt, Mac Henry et Gavin). Récemment, Miss Kappeler Adler a montré que la destruction de l'histamine était accélérée par l'oxygène, la flavine adénine dinucléotide, les œstrogènes, mais aussi, par l'acide ascorbique et les corps à fonction S.H., ce qui, à première vue, peut paraître contradictoire avec les conclusions de Wirtschafter et Widman qui montrent l'activation de la production d'histamine par ces mêmes produits. Ceci laisse entrevoir un rôle peut-être régulateur des glandes surrénales, d'autant plus que Rose et ses collaborateurs (1940) ont montré que la surrénalectomie augmente la quantité d'histami-

nase contenue dans la lymphe. On peut penser que la destruction de cet enzyme dans l'organisme dépende de l'état des glandes surrénales.

On comprendra que l'intervention de ces différents facteurs encore mal connus et la différence des méthodes utilisées rendent difficile la comparaison des résultats obtenus. Comme pour l'histamine, on utilise pour le dosage des méthodes biologiques et les résultats sont en général exprimés en quantité d'histamine (souvent de dichlorhydrate pour les auteurs anglo-saxons), inactivée par heure et par milligramme de tissu. On a montré que dans le sang c'était le plasma et non les cellules qui possède l'activité histaminolytique.

ELIMINATION

Si la plus grande partie de l'histamine endogène est détruite localement par l'histaminase et peut-être par d'autres mécanismes encore inconnus, l'élimination par les différents émonctoires n'est cependant pas négligeable. Elle se fait en majeure partie, semble-t-il, par les urines. Les fèces en contiennent également des quantités relativement importantes, mais il est difficile de savoir ici la part qui revient à l'histamine formée dans l'intestin sous l'action des organismes microbiens et à celle apportée par les aliments. L'estomac, d'après Brown et Smith, excréterait une certaine quantité d'histamine et la bile (Ungar et Pocoulé) en contiendrait 200 γ par litre chez le chien. La peau en contient des quantités importantes (20 μ mg par kilog) et la sueur en élimine vraisemblablement.

Le problème de l'élimination urinaire de l'histamine chez l'homme normal a été l'objet de nombreuses controverses. Dale et Laidlaw (1910), Guggenheim et Loeffler (1915) chez le rat, Oehme

(1913) chez le chien, ne trouvent que des traces d'histamine dans l'urine, même après injection intraveineuse de quantités importantes de l'amine. Koch (1913), par contre, montre que l'histamine existe en quantité importante dans les urines de chiens parathyréoprives. Revoltella (1930) fait une constatation analogue pour les urines d'éclamptiques. Guggenheim et Loeffler (1916) pensent que l'histamine s'élimine sous forme d'acide imidazolecétique. Loeper, Lesure et Thomas (1934) appliquant la réaction de Pauly aux urines déféquées par l'acétate de plomb en déduisent que l'urine renferme en forte proportion des imidazols et peut-être de l'histamine, ce qui n'est qu'une supposition non vérifiée. La réalité de l'histaminurie physiologique est niée par Ungar et Pocoulé (1937) qui constatent que l'urine fraîchement émise ne provoque aucune réaction sur l'intestin de cobaye isolé. Ungar et Dubois signalent toutefois l'existence d'une histaminurie notable chez les femmes enceintes. Ces résultats s'expliquent à la fois, comme on devait le montrer plus tard par la forme inactive sous laquelle se trouve l'histamine dans les urines, pour la plus grande partie, et sans doute également, par la présence d'un corps inhibant son action. En 1939, Ackermann et Fuchs isolent l'histamine de l'urine humaine normale, démontrant ainsi d'une façon définitive la réalité de son existence. Effectuant des dosages, ils donnent un chiffre moyen de 11 γ 6 par litre, mais ceci ne prouve pas l'existence d'histamine libre active ; jusqu'en 1944, on pensait qu'elle n'existait pas sous cette forme dans l'urine humaine normale.

Les connaissances actuelles sont dues aux nouvelles méthodes de dosage. En effet, celles utilisées pour le sang ne sont pas valables pour les urines, surtout celle de Code qui n'élimine pas les sels de

potassium dont l'action vient s'ajouter à celle de l'histamine et fausse les résultats. En 1944, Anrep et ses collaborateurs décrivent une méthode pour l'extraction de l'histamine par adsorption sur le charbon de bois, permettant la séparation du potassium ; tout en confirmant sa présence, ils montrent qu'elle se trouve dans les urines à la fois sous forme libre et sous forme conjuguée inactive, mais qui devient active après hydrolyse acide. Par de nombreuses déterminations effectuées sur les urines récoltées au zoo du Caire chez les mammifères les plus divers (éléphants, buffles, chameaux, singes anthropoïdes, lions, tigres, léopards), ils montrent également que si l'on administre par voie orale de l'histamine pure, on en retrouve une certaine partie sous forme conjuguée dans les urines, alors que si on l'administre par voie parentérale, elle apparaît également dans les urines, mais sous forme d'histamine libre. Urbach, en 1949, isole de l'urine l'histamine libre et l'histamine conjuguée par chromatographie et identifie cette dernière à l'acétylhistamine. Ce fait est confirmé par Tabor et Mosettig qui isolent l'acétylhistamine d'un chien qui n'avait jamais absorbé d'histamine et en physiologie humaine par Adam et Roberts (1950) qui isolent les deux formes libre et conjuguée. Comme pour les animaux, ils retrouvent la majeure partie de l'histamine sous forme conjuguée lorsqu'elle est donnée per os, alors que si elle est introduite par voie intraveineuse lente, seule l'histamine libre augmente en quantité dans les urines ; la quantité d'histamine conjuguée n'est pas modifiée.

Ces faits font penser que la conjugaison a lieu dans le foie ou l'intestin.

III. — HISTAMINURIE — HISTAMINÉMIE VALEUR DE L'HISTAMINÉMIE

HISTAMINURIE

Démontrée par Ackermann et Fuchs en 1939, l'histaminurie est appelée à prendre une place importante dans les recherches cliniques. Pour évaluer l'histaminurie, on peut faire appel aux mêmes essais biologiques que pour l'histaminémie, mais nous avons déjà souligné l'insuffisance de la méthode de Code pour l'extraction. Pellerat (1945) utilise cependant cette méthode en ajoutant des correctifs; il soumet les extraits urinaires à différents tests : action des anihistaminiques, de l'histaminase et conservation en milieu alcalin. Il donne par cette méthode pour l'histaminurie totale chez le sujet normal des valeurs de 15 à 85 γ par litre.

Mais comme nous l'avons vu dans l'étude de son métabolisme, l'histamine existe sous deux formes dans les urines ; l'histamine libre active qui est dosée par essai biologique après extraction, l'acétyl-histamine qui doit être isolée, puis activée par hydrolyse en milieu acide pour être dosée.

L'estimation de l'histamine conjuguée n'a en fait peu d'intérêt, elle dépend du régime.

D'après les expériences faites chez l'homme, selon Gaddum, on retrouverait 0,7 à 1,2 p. 100 de l'histamine absorbée dans les aliments sous cette forme.

Le dosage de l'histamine libre offre davantage

de possibilités ; c'est la méthode la plus sensible pour déceler la libération d'histamine dans l'organisme. En effet, d'après Gaddum, si on administre l'histamine par injection intraveineuse lente, on note une augmentation parallèle de l'histamine libre dans l'urine, même quand l'injection est pratiquée si lentement qu'on ne peut observer d'autre effet qu'une petite sécrétion acide de l'estomac et alors même qu'on ne décèle aucune augmentation du taux de l'histamine dans le plasma.

La quantité d'histamine libre secrétée chez l'homme dans des conditions physiologiques normales serait relativement peu élevée. Gaddum, sur une série de trente échantillons prélevés chez six adultes jeunes de sexe masculin, trouve des quantités d'histamine allant de 12 γ à 41 γ par 24 heures avec une valeur moyenne de 21,6 γ .

Se basant sur le fait que l'augmentation d'histamine libre dans les urines représente 1 p. 100 de la quantité injectée, Gaddum pense que la quantité normalement trouvée dans l'urine représente également le centième de la quantité d'histamine libérée dans le sang par les processus physiologiques.

Si nous acceptons cette proposition, il est facile de calculer que 2 à 3 milligrammes d'histamine seraient déversées dans le torrent circulatoire au cours d'un nyctémère chez l'adulte jeune, ce qui ne représenterait toutefois bien entendu qu'une petite partie de l'histamine formée dans les tissus, la majeure partie étant détruite localement par l'histaminase avant son passage dans le sang.

L'évaluation de l'histaminurie ne peut donc pas permettre un calcul de la production d'histamine, car pour le moment la quantité d'histamine détruite dans les tissus ne peut être évaluée. On ne peut rien conclure en effet des expériences d'Alexan-

der qui, effectuées sur la souris, ne sauraient être appliquées à l'homme.

Le dosage de l'histamine libre dans les urines semble constituer toutefois un test sensible qui peut permettre de suivre d'une façon valable la libération tissulaire d'histamine. Il mérite de prendre place à côté du dosage dans le sang. Il reste cependant d'une technique plus délicate, car on doit éliminer les sels de potassium et l'histamine conjuguée qui serait activée par hydrolyse en milieu acide et concentrer le milieu. Ici comme pour le sang on doit donner la préférence aux méthodes biologiques beaucoup plus sensibles, malgré les progrès réalisés par les méthodes colorimétriques.

FÉCÈS

La présence de l'histamine dans les selles (Mellanby, Roethler) présente un intérêt très restreint du fait qu'on ne connaît pas la part sans doute importante qui revient à l'histamine formée dans l'intestin par action microbienne.

HISTAMINÉMIE

En 1931, Guttentag décèle la présence de substances histaminiques dans le sang humain.

En 1935, Barsoum et Gaddum décrivent leur méthode de dosage et affirment la réalité de l'histaminémie. L'année suivante, ils montrent que la presque totalité de l'histamine est contenue dans les globules (16 à 40 fois plus que dans le plasma). L'exactitude de leur méthode et la valeur de leurs résultats sont contrôlées par de nombreux auteurs (Cerqua S., Marcou, Ungar et Parrot, A. Pocoulé).

En 1937, Code simplifie la méthode de dosage et montre que dans le sang centrifugé la presque totalité de l'histamine se trouve dans les leucocytes, probablement dans les granulocytes, ce qui semble confirmé par l'histaminémie très élevée rencontrée chez les malades atteints de leucémie myéloïde (Marcou, Gingold et Parhon, Code et Mac Donald). Code et Ing mettent d'ailleurs à profit cette haute teneur en histamine du sang des leucémiques et aussi du sang de lapin pour l'extraire des leucocytes et la caractériser sous forme de dipicrate. Tout naturellement on était amené à penser que la plus grande partie de cette histamine se trouvait dans les granulocytes éosinophiles dont le taux s'élève dans certains processus allergiques. C'était l'opinion de Code et Mac Donald qui semblait corroborée par les dosages de Parrot et Gabe (1945) sur les différentes fractions du sang d'une lithiasique présentant une éosinophilie de 51 p. 100 de cause inconnue. Ces auteurs trouvaient que bien que la concentration fut encore plus élevée dans les plaquettes ($1.380 \gamma \text{ cm}^3$), la plus grande quantité d'histamine se trouvait dans les éosinophiles, les polynucléaires neutrophiles étant très pauvres en cette substance. Toutefois, ces résultats manquent de confirmation et, d'autre part, Randolph et Rackemann (1941) ne trouvent pas de corrélation entre l'éosinophilie et la valeur de l'histaminémie et plus récemment Rose (1949) a montré que la disparition complète des éosinophiles du sang par injections d'A.C.T.H. ne modifiait pas sensiblement la valeur de l'histaminémie. D'autres travaux effectués sur le sang de lapin en raison de sa haute teneur en histamine tendent à prouver que les plaquettes contiennent une quantité importante d'histamine. Nous citerons en particulier les expériences de Minard qui extrait par électrophorèse l'histamine

des différentes fractions du sang de lapin et celles de Zon, Ceder et Crigler avec le sérum antiplaque.

L'histamine est également présente dans le plasma, bien que normalement en faible quantité, mais comme le fait remarquer Gaddum, les méthodes utilisées pour le dosage sont peut-être insuffisantes. Anrep et Wieninger montrent que l'histamine ajoutée au sang *in vitro* est en partie adsorbée par les globules rouges qui ne s'en séparent plus facilement. Lorsque le sang coagule l'histamine diffuse et elle finit par se répartir d'une façon égale entre le caillot et le sérum.

VALEUR DE L'HISTAMINÉMIE

Quelle est la valeur à attribuer à l'histaminémie ? Le problème n'est pas simple à résoudre. On peut considérer le sang comme un tissu quelconque de l'organisme ; c'est le point de vue de Sir Henry Dale et l'histamine inactive stockée dans les cellules sanguines n'aurait pas de signification fonctionnelle différente de celle emprisonnée dans les cellules des autres tissus.

En faveur de cette théorie, on peut citer les expériences de Rose (1941) sur le choc anaphylactique du lapin. Il montre en effet qu'au cours du choc, l'histamine disparaît non seulement du poumon et de la rate, mais également du sang. Les cellules sanguines libèrent donc leur histamine de la même façon que les cellules pulmonaires et spléniques. Katz et Cohen (1941) montrent également que lorsque le sang des sujets allergiques est mis en présence d'allergènes auxquels ils sont sensibles, les cellules sanguines libèrent de l'histamine dans le plasma.

Cette façon de voir, si elle semble exacte, ne résume certainement pas le problème ; en effet, si le sang par les cellules qu'il contient peut être assimilé aux autres tissus, ses cellules porteuses d'histamine jouissent d'une mobilité qu'on ne retrouve pas ailleurs et peuvent traverser les parois capillaires.

Il semble bien que l'histamine libérée par les tissus irrigués passe dans le sang. Anrep et ses collaborateurs dosant l'histamine dans le sang veineux avant et après contraction musculaire trouvent une augmentation sensible de cette substance par le travail musculaire. Chaque gramme de muscle en tétanos produisait 0,45 γ d'histamine par minute. Le même phénomène est rencontré pour le muscle cardiaque.

On peut certes interpréter l'augmentation de l'histamine dans le sang circulant comme étant due à un afflux leucocytaire (ou à une hémococoncentration par fuite du plasma), l'histamine plasmatique représentant le résultat d'une désintégration de quelques-uns de ces leucocytes, mais une partie importante de l'histamine est également fixée sur les érythrocytes ; à l'opposé, rien n'exclut formellement le passage d'histamine en solution dans le liquide interstitiel et sa réadsorption sur les éléments figurés. Quoi qu'il en soit, le dosage d'histamine sur le sang total nous semble constituer un élément d'appréciation valable de l'histaminie tissulaire et ses variations, si l'on ne tient compte que de celles qui présentent une certaine importance, donnent un reflet suffisamment fidèle de la mobilisation de l'histamine tissulaire et indirectement de sa production, compte tenu de la proportion variable localement inactivée par l'histaminase.

IV. — PHARMACODYNAMIE

DÉDUCTIONS SUR LE RÔLE DE L'HISTAMINE EN PHYSIOLOGIE NORMALE ET EN PHYSIOPATHOLOGIE

L'histamine produit à très petite dose des effets pharmacologiques dramatiques qui expliquent entre autres la plupart des symptômes observés dans les phénomènes anaphylactiques et allergiques. Nous n'entreprendrons pas de retracer ici les innombrables travaux suscités par l'étude physiologique de cette substance, qui n'ont fait d'ailleurs qu'apporter des détails après l'étude exhaustive de Dale et Laidlaw (1910).

Le démon histamine, comme le nomme plaisamment Dragstedt, pénétrant par voie parentérale dans l'organisme, y exerce trois actions principales. Il possède une action capillarodilatatrice avec augmentation de la perméabilité capillaire. Il jouit d'un pouvoir lëioconstricteur très étendu. Il se comporte enfin comme un stimulant général des sécrétions glandulaires. Pour toutes ces actions, l'importance de la réponse varie dans des proportions très grandes avec les différents organes et pour un même organe avec les différents animaux, la réponse pouvant même être inversée dans certains cas paradoxaux. Si nous étudions son action vasculaire par exemple, chez l'homme et chez le singe, les capillaires et les

artérioles sont dilatés par l'histamine et son administration entraîne une hypotension. Chez le lapin par contre, seuls les capillaires sont dilatés et la contraction artériolaire provoque une hypertension passagère. D'une façon générale, le débit circulatoire est diminué, le sang s'accumule à la périphérie au niveau du réseau capillaire. L'histamine agit en outre sur la perméabilité capillaire ; la membrane devient anormalement perméable aux protéines du sang et aux colorants à grand poids moléculaire, comme par exemple le bleu trypan (Halpern). Pour cette dernière action, selon Chambers et Zweifach, le facteur dose serait capital. Aux fortes concentrations, en injection locale, l'histamine produirait des lésions irréversibles de l'endothélium capillaire et il n'est pas certain qu'elle augmente la perméabilité capillaire à des doses insuffisantes pour provoquer ces lésions. Selon De Langen, l'histamine augmenterait également la pression capillaire et la force de la contractilité, sans doute par contraction des veinules et la loi de Starling s'appliquerait aux capillaires.

L'histamine se distinguerait donc par deux actions essentielles sur le système vasculaire : une action hémodynamique et une action sur la perméabilité capillaire si l'on admet sa réalité physiologique. L'effet constricteur sur les artères et les veines serait constant, bien que Woodbury et Hamilthe trouvent une exception pour l'artère pulmonaire du chien et que le débit coronarien soit augmenté, l'effet artériolaire variable avec les espèces, la vasodilatation capillaire restant le phénomène le plus spécifique chez l'homme. L'effet inhibiteur de l'atropine sur l'action capillaire est discuté (Knox). On a signalé également la dilatation des vaisseaux pie-mé-riens.

L'action sur les muscles lisses varie beaucoup en sensibilité dans la série animale ; toutefois, il n'est pratiquement pas de muscle lisse qui échappe à l'action de l'histamine (muscles bronchiques, intestin, épидидyme, utérus, vessie, vésicule biliaire, etc...). Chez certaines espèces, cependant, on peut obtenir une réponse paradoxale ; ainsi, chez la ratte l'utérus est relâché. On a voulu incriminer l'action ocytotique de l'histamine dans le déclenchement du travail chez la femme enceinte, mais la démonstration reste à faire.

L'action glandulo-sécrétoire est également très générale. Depuis l'étude primitive de Dale et Laidlaw qui démontrait son existence pour les glandes lacrymales, bronchiques, salivaires et pancréatiques, de nombreux travaux ont montré qu'elle s'étendait aux autres glandes de l'économie. La découverte par Popielski en 1920 de l'action remarquable de l'histamine sur la sécrétion gastrique est à la base d'études particulièrement poussées. Cette action fut l'objet d'applications cliniques et expérimentales : le tubage gastrique après injection d'histamine (P. Carnot) qui est passé dans la pratique courante et le test de la sécrétion chlorhydrique qui a été utilisé par certains auteurs (Kalk, Ungar, Zerling et Pocoulé) pour la caractérisation de l'amine. Toutefois, en dépit des recherches intensives dont ils ont fait l'objet, certains points de cette action ne sont pas encore résolus. Ainsi, les controverses ne sont pas closes sur la question de savoir si l'histamine est ou non l'excitant physiologique de la sécrétion gastrique et le fait que ce soit le seul effet connu de l'histamine qui résiste aux antihistaminiques de synthèse est encore plein de mystère.

Parmi les glandes exocrines, seules les glandes sudoripares seraient à peu près insensibles à l'action

de l'histamine (Ackermann). Parmi les glandes endocrines, si l'action de l'histamine est encore mal connue, on sait tout au moins que certaines d'entre elles y sont sensibles. La stimulation de la médullo-surrénale (Kellaway et Cowel), ainsi que du lobe postérieur de l'hypophyse (Ungar et Dubois) sont particulièrement intéressantes à considérer. Cette dernière action explique sans doute l'effet inhibiteur de l'histamine sur la diurèse. Le problème des rapports de l'histamine et de l'adrénaline apparaît actuellement comme très complexe. Il semble bien que l'histamine et l'adrénaline, ainsi que peut-être la cortine, soient antagonistes. La sensibilité exagérée des animaux privés de surrénales, bien connue depuis les expériences de Banting et Gairns, serait en effet due à la perte de ces deux sécrétions chez le rat (Rose). Selon Staub, l'injection de doses thérapeutiques d'adrénaline provoque une élévation immédiate et passagère de l'histaminémie. Carlsten et Wood montrent également que l'administration d'extraits cortico-surrénaux après surrénalectomie ramène le taux d'histamine à la normale. Ces résultats n'avaient pas été obtenus par Dale et Richard (1927) dans leurs recherches et l'on peut penser que la sensibilisation à l'histamine chez l'animal privé de surrénales est due, en partie tout au moins, à une baisse de l'histaminase qui, selon Carlsten et Wood, diminue dans la lymphe après surrénalectomie.

A côté de ces trois grandes actions, l'étude des effets sur différents organes et appareils a été entreprise pour éclairer le rôle de l'histamine en physiopathologie et en physiologie normale. Nous ne nous arrêterons pas à ceux qui découlent directement des trois actions précédentes.

L'action de l'histamine sur le cœur a été l'objet

de travaux qui ne sont pas concordants, tant s'en faut. Si, pour ne retenir que ceux effectués chez l'homme, certains prétendent que les anomalies observées sur les tracés électro-cardiographiques sont la traduction de l'effet toxique de l'histamine (Marnonni et Picchio, Weiss et collab. Allens et Petzold), d'autres, comme Peters et Horton, pensent que ces perturbations dont la plus fréquente est la disparition ou l'inversion de T, n'ont pas grande valeur, étant donné qu'elles disparaissent rapidement dès qu'on arrête la perfusion d'histamine. Pour Feldberg et Schild, à petites doses l'histamine serait chronotrope et inotrope positive.

L'action sur la pression du liquide céphalo-rachidien est la somme algébrique de plusieurs facteurs, comme pour la pression artérielle. Craver (1951), par enregistrement continu de la pression liquidienne, montre qu'on peut observer une élévation ou une chute de la pression, mais qu'on obtient le plus souvent une réaction diphasique : chute initiale suivie secondairement d'ascension. Il explique la chute initiale par l'hypotension, l'élévation secondaire de la pression par la congestion des vaisseaux cérébraux et l'augmentation de perméabilité des plexus choroïdiens qui serait responsable de l'ascension lentement progressive observée avec des injections répétées d'histamine.

La triple réaction cutanée obtenue par injection intradermique, étudiée par Eppinger et Guttman dès 1913 a été bien analysée par Lewis qui lui a laissé son nom. Elle est à la base de la physiopathogénie de l'urticaire. Elle se caractérise par une rougeur locale au point de piqûres due à la réaction directe des petits vaisseaux cutanés, par une boule d'œdème apparaissant au point d'injection en deux

à trois minutes due à l'augmentation de la perméabilité capillaire et par une auréole érythémateuse réflexe secondaire de trois à sept centimètres de diamètre de nature discutée : réflexe d'axone (Lewis), antidromique (Krogh), intervention d'un système végétatif cutané (Roussy et Mosinger).

L'action sur les cellules nerveuses, enfin si elle est pleine d'intérêt, commence seulement à être entrevue avec quelque précision. On a voulu faire de l'histamine un médiateur chimique au même titre que l'acétylcholine et la sympathine. Ungar (1937) étudiant plus particulièrement la réaction de Lewis, conclut à l'existence d'une histaminergie. Chauchard et Saradjichvili, dès 1928, montraient l'élévation de la chrenaxie des nerfs modérateurs du cœur, à l'exclusion des éléments auxquels aboutissent ces filets nerveux. Kwiatkowski (1943) montre que les nerfs des mammifères contiennent de l'histamine et qu'il y a des variations importantes suivant la variété des nerfs. Euler (1949) montre que les neurones sympathiques post-ganglionnaires sont plus riches en histamine que les autres nerfs. Il constate également que les variations de noradrénaline et d'histamine sont parallèles dans les nerfs du mouton, alors qu'on ne retrouve pas un tel parallélisme dans les organes. La section du nerf sympathique de différents organes fut suivie par une réduction modérée d'histamine dans la rate, mais ne modifia pas la quantité contenue dans les glandes salivaires ou les reins. Ces études sur le mouton et sur d'autres animaux font penser que l'histamine intervient dans le fonctionnement des nerfs sympathiques sans qu'on puisse donner actuellement davantage de précisions. Nous avons vu l'antagonisme qui semblait exister entre l'adrénaline et l'histamine, basée surtout sur l'étude des animaux surrénalectomisés. Ambache avait émis

l'hypothèse que cet antagonisme pouvait être expliqué par libération d'acétylcholine au niveau du sympathique préganglionnaire qui se termine directement à l'intérieur de la médullosurrénale. Cette théorie peut tirer argument du fait que l'histamine et l'acétylcholine ont des actions très voisines. Comme différence d'action importante, on ne peut guère citer que l'action opposée sur l'utérus de ratte et sur les artérioles. Quoi qu'il en soit et quelque mécanisme qu'on invoque pour expliquer l'antagonisme entre l'histamine et l'adrénaline, de leur action inverse sur les capillaires on peut envisager qu'il en découle finalement une synergie grâce à laquelle le contact entre le sang et les tissus pourraient être réglé. Anrep et ses collaborateurs ont montré que le muscle stimulé directement ou indirectement libère de l'histamine en se contractant, et que ceci semblait vrai pour les muscles squelettiques et les muscles lisses, ainsi que pour le cœur. Si les résultats de ces travaux sont confirmés, ils apporteront un argument en faveur de l'intervention de l'histamine dans l'hyperhémie fonctionnelle. Comme l'avait déjà envisagé Dale en 1920, l'histamine pourrait jouer un rôle de premier plan dans la régulation vasculaire locale qui adapte le débit circulatoire au travail du muscle, qu'elle agisse directement ou en synergie avec le gaz carbonique, comme le suggère Rein de Göttingen. On a pensé également que l'histamine pourrait jouer un rôle de médiateur chimique pour les nerfs transmettant la sensibilité douloureuse. Nous savons en effet que la triple réaction de Lewis s'accompagne de douleur. Cette théorie est soutenue par Rosenthal qui apporte quelques faits en sa faveur pour la douleur cutanée. Si cette manière de voir se révélait exacte, l'histamine aurait sur ce point une action analogue à celle de l'acétylcholine. En effet, si nous

en croyons Skonby, l'acétylcholine diminue le seuil à la douleur qui est augmentée par l'atropine.

Pour Kajtor, l'histamine possède encore un effet anticonvulsivant par action directe sur les cellules nerveuses. Il constate en effet qu'elle se comporte comme un antagoniste du cardiazol au même titre, mais à un degré beaucoup plus marqué que l'acétylcholine et que la vaso-dilatation, est insuffisante pour expliquer cet effet.

Von Jacso, Tőro, Lison et Smelders ont également observé une action sur le système réticulo-endothelial, l'histamine produisant une activation de ce système, notamment en rendant athrocytaires certaines cellules qui, normalement, ne le sont pas.

Cette étude nous montre que la pharmacologie de l'histamine offre encore à la recherche un domaine immense. En ce qui concerne le rôle physiologique de l'histamine, nous en sommes réduits aux hypothèses. Si nous sommes un peu mieux renseignés sur son rôle en pathologie, là encore il reste beaucoup à apprendre.

V. — DOSAGE - TAUX PHYSIOLOGIQUE

DOSAGE

Technique

Les méthodes chimiques, malgré le progrès réalisé, doivent toujours céder le pas aux dosages biologiques avec lesquels elles ne peuvent rivaliser en sensibilité et même, semble-t-il, en spécificité pour la plupart d'entre elles.

De très nombreux procédés ont été décrits, utilisant pour la plupart des réactions colorées dérivant de la diazoreaction de Pauly, réaction peu spécifique positive avec tous les dérivés imidazolés. Des procédés longs et laborieux de purification préalable ont été utilisés pour que cette réaction puisse s'appliquer à l'histamine. Nous ne citerons que pour mémoire la technique de Løper, Lesure et Thomas (1934), aussi peu sensible que peu spécifique.

A. Schwartz et Riegert (1936) et plus récemment Baraud, Gènevois, Mandillon et Ringenbach, perfectionnent la méthode chimique et utilisent pour la diazoreaction la parabromaniline au lieu de l'acide sulfanilique, comme dans la réaction de Pauly. Ce dernier procédé serait d'après ses auteurs à la fois plus spécifique et plus sensible que les précédents qui laissaient fort à désirer à ce point de vue, mais ils ne donnent pas de précisions sur l'approximation de leur méthode.

Plus récemment, Rosenthal et Tabor (1948) décrivent également une méthode que nous ne pouvons actuellement juger faute de renseignement. De toute façon, pour les applications aux recherches cliniques les méthodes biologiques de dosage conservent leur primauté.

Les méthodes biologiques de dosage font appel à la contraction du muscle lisse sous l'action de l'histamine. Elles comprennent une extraction chimique ayant pour but d'éliminer les substances léioconstrictives autres que l'histamine qui pourraient se trouver dans le milieu et l'essai biologique proprement dit.

Extraction

Deux méthodes d'extraction sont couramment utilisées : celle décrite par Barsoum et Gaddum en 1935 et celle de Code qui n'est qu'une simplification de la précédente. C'est celle que nous avons utilisée. La méthode de Barsoum et Gaddum comportait, par rapport à celle de Code, deux temps supplémentaires : l'extraction étherée de l'acide trichloracétique, ce qui est superflu, puisque, comme Code l'a montré, cet acide était détruit au cours de l'ébullition en présence de l'acide chlorhydrique et une extraction de l'histamine par l'alcool saturé de chlorure de sodium pour la séparer des sels de potassium insolubles. Code a montré que normalement le taux du potassium sanguin est inférieur au seuil d'action sur l'intestin de cobaye et a supprimé cette opération.

Depuis, des méthodes variées ont été proposées en particulier par Minard (méthode électrophorétique), Mc Intyre et collab. (1947), mais elles n'ont guère été utilisées que par leurs auteurs.

TECHNIQUE UTILISÉE

Prélèvement

Nos dosages ont été effectués sur le sang veineux prélevé au pli du coude.

Les prélèvements ont été effectués dans des conditions identiques sur des sujets à jeun, bien que selon Pocoulé la digestion n'apporte pas de modifications à l'histaminémie. Les malades étudiés étaient tous apyrétiques. On sait en effet que chez les sujets fébriles, on trouve des chiffres très bas, et ceci, sans préjuger de la nature de la maladie si l'on en croit Pocoulé et Cerqua.

Nous avons également opéré sur des sujets se trouvant dans des conditions de repos musculaire suffisante pour éliminer la cause d'erreur possible provoquée par une activité musculaire intense (selon Anrep et Gaddum chaque gramme de muscle en tétanos produirait 0,45 γ d'histamine par minute).

Nous avons veillé à ce que les sujets n'aient absorbé aucun médicament avant le prélèvement de sang. Certaines substances, tels que les alcaloïdes de l'opium, les diamidines jouissent en effet de propriétés histaminagogues, les antihistaminiques de synthèse d'autre part amènent également une augmentation importante de l'histamine plasmatique et de celle du sang total.

Les précautions nécessaires ont été prises pour traumatiser le moins possible les tissus lors de la ponction veineuse. Le garrot est mis en place pour permettre d'enfoncer facilement l'aiguille et retiré aussitôt. La stase peut en effet occasionner des variations importantes de l'histaminémie.

L'action du garrot sur la teneur du sang veineux

en histamine a été étudiée par Cerqua et Marcou, Parhon, Comsa, qui ont montré que dans la majorité des cas on obtient une baisse de l'histaminémie. En cinq minutes, elle peut tomber à la moitié de sa valeur initiale. Plus rarement, ils obtiennent une élévation du taux d'histamine, ceci lorsque la stase veineuse s'accompagne de stase artérielle, selon Parhon et Gingold.

Il nous a paru préférable de prélever le sang à la seringue, car parfois sans garrot le débit est très ralenti et l'on a dû entretenir une légère aspiration pour éviter la coagulation du sang. A l'aide d'une pipette jaugée, nous mesurons exactement 10 cm³ de sang que nous recueillons directement sur 15 cm³ d'acide trichloracétique à 10 p. 100. Le mélange est agité pour bien assurer la précipitation.

On peut prélever le sang sur oxalate, fluorure ou citrate de sodium et le conserver à la glacière jusqu'à extraction. Pour des raisons de commodité, de nombreux auteurs ont recours à ce moyen de prélèvement et de conservation, mais il est passible de certaines critiques. En effet, la formation d'histamine dans le sang apparaît comme une réaction remarquablement facile et dès 1919 Abel et Kubota montraient la possibilité de formation de l'histamine à partir de protéines sous l'action d'enzyme ou par chauffage en milieu acide.

Pellerat étudiant sur trois échantillons l'action du fluorure de sodium trouve des augmentations négligeables par rapport aux témoins, mais le temps de contact est court (1 heure) et Baraud et ses collaborateurs constatent la formation d'histamine dans du sang citraté, conservé en ballon bouché au coton ou en tube scellé. L'apparition de l'histamine paraît coïncider avec les débuts de l'hémolyse et on peut trouver 600 γ d'histamine par litre dans du sang

conservé un mois d'une façon aseptique et à basse température.

Extraction

La méthode décrite par Code est alors utilisée pour l'extraction. L'éventualité d'une hyperkaliémie légère ne l'a pas fait rejeter, car nous pensons que les augmentations sont trop faibles pour venir perturber le dosage (1).

Après un contact d'une heure au moins, le mélange est filtré par succion, le précipité est lavé avec soin au moyen d'acide trichlorocétique à 10 p. 100. Le filtrat qui contient l'histamine est recueilli et additionné de 10 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Le tout est porté à l'ébullition dans un flacon d'Erlenmeyer ouvert pendant 90 minutes, en ajoutant éventuellement de l'eau distillée pour éviter la dessiccation.

La solution est évaporée jusqu'à un volume final de 5 cm³.

L'adénosine qui pouvait exister dans le milieu a été détruite par cette ébullition acide, l'acide trichloracétique a disparu par évaporation. L'excès d'acide chlorhydrique doit alors être éliminé.

Pour ce faire, aux 5 cm³ de la solution on ajoute 25 cm³ d'alcool absolu et on laisse évaporer à siccité dans une capsule placée sur un bain-marie. L'opération est répétée deux fois.

Le résidu sec est repris par trois fois 2 cm³ d'eau distillée, l'extrait est filtré et neutralisé avec une solution de soude à 10 p. 100, la neutralisation étant contrôlée à l'aide du bleu de bromothymol,

(1) Le potassium plasmatique serait augmenté dans l'émotivité (Montassut, Delaville et Russel).

l'extrait est alors ramené à 10 cm³ avec de l'eau distillée.

Nous obtenons ainsi un échantillon à pH neutre, isotonique, puisque les différentes opérations n'ont enlevé aucun des sels et que nous avons ramené au volume initial. Il est en effet nécessaire de pratiquer l'essai biologique en milieu isotonique, les solutions hypotoniques faisant contracter l'intestin et les solutions hypertoniques le relâchant.

L'essai biologique a toujours été pratiqué peu de temps après l'extraction sur un échantillon conservé sans précaution spéciale ; nous avons constaté au bout d'une semaine une baisse importante du taux de l'histamine. Les échantillons pourraient toutefois être conservés sans perte appréciable en milieu acide ou à siccité.

Essai biologique

La concentration en histamine de l'extrait est appréciée en comparant son pouvoir lëioconstricteur sur un fragment d'intestin isolé avec celui d'une solution titrée de bichlorhydrate d'histamine dans du Tyrode.

Barsoum et Gaddum ont utilisé l'ampoule rectale de la poule, Guggenheim et Loeffler l'intestin grêle du coyabe, animal très sensible à l'histamine. Comme l'a montré Code, c'est la portion terminale de l'ilëon qui est la plus sensible.

Appareillage

Nous utilisons un bain-marie maintenu à température constante (36°5). Barsoum et Gaddum, ainsi que Code opëraient à 37°5.

Certains auteurs préfèrent des températures

plus basses (28° à 32°) (H.-O. Schild), 34° (Parrot et G. Richet), pour lesquelles aucune contraction spontanée n'est observée, mais la contraction est plus lente.

Deux petites cuves de 10 cm³ destinées à recevoir les fragments d'intestin sont reliées par une tuyauterie à une trompe à eau et à la réserve de Tyrode. Un système de deux robinets à trois voies permet la vidange et le remplissage rapide et facile des cuves. On peut accroître la sensibilité en utilisant des bains plus petits. J.-L. Parrot et G. Richet utilisent des tubes de 3 cm³, mais avec 10 cm³ nous avons obtenu une sensibilité très suffisante d'autant plus que nous dosions des échantillons contenant une quantité d'histamine supérieure à la normale dans la majorité des cas. D'étroits tubes de verres reliés à une source d'oxygène permettent d'aérer le bain. Leur extrémité inférieure qu'on immergera dans le Tyrode est recourbée en v, ce qui permet d'y fixer l'extrémité inférieure du segment d'iléon dont l'autre extrémité sera réunie par un fil à un style enregistreur assez léger qui inscrira les contractions sur un cylindre à marche lente.

Préparation de l'intestin

Nous utilisons l'intestin d'un cobaye adulte sans souci de sexe ni de poids. Le cobaye étant tué par saignée, le cœcum et la portion terminale de l'iléon sont aussitôt extériorisés. Le méso distendu est délicatement et rapidement sectionné, ainsi que les arcades vasculaires au ras de leur attache intestinale sur la partie terminale de l'iléon en prenant soin de ne pas traumatiser la paroi intestinale avec la pointe des ciseaux. Des fragments de trois à quatre centimètres sont prélevés sur la portion termi-

nale ainsi dégagée et placés dans du Tyrode. Les débris de méso qui pourraient encore adhérer à l'intestin sont enlevés avec minutie. Les fragments d'iléon sont rapidement nettoyés à l'aide d'une seringue dont l'embout est introduit dans la lumière intestinale. Ils sont placés dans les cuves contenant le Tyrode oxygéné et réunis au style convenablement lesté.

Essai

Nous utilisons un Tyrode non glucosé pour limiter les contractions physiologiques et atropiné à la concentration de $0,5 \times 10^{-7}$ pour éliminer l'action de la choline et de ses esters et d'une autre substance résistant à l'ébullition acide et qui présente une activité intense sur l'intestin de cobaye. Après avoir laissé la préparation au repos pendant 30 minutes pendant lesquelles nous changeons deux ou trois fois le Tyrode, nous tâtons la sensibilité. Nous disposons de solutions de dichlorhydrate d'histamine dans du Tyrode à la concentration de 1 γ , 0,5 γ , 0,25 γ et 0,1 γ par cm³ préparées extemporanément à partir d'une solution commerciale au 1/1.000° (Hoffmann Laroche). Si 0,05 γ ou 5 cm³ donnent une réponse appréciable, nous commençons le dosage en ajoutant successivement au bain 0,5 cm³ ou 1 cm³ d'extrait ou une quantité moindre d'extrait ramenée à volume constant par dilution avec du Tyrode et une quantité connue d'histamine sous un même volume jusqu'à ce que nous puissions encadrer d'assez près l'action de l'échantillon entre deux contractions données par des doses connues d'histamine.

Entre chaque essai, la préparation est lavée avec du Tyrode et laissée au repos pendant trois à

quatre minutes. Les résultats sont obtenus en dichlorhydrate. Ils sont convertis en histamine base, sachant que 174 g. de dichlorhydrate correspondent à 101 gr. d'histamine base.

TAUX PHYSIOLOGIQUE

Chez le sujet bien portant, le taux d'histamine dans le sang total serait indépendant des diverses conditions physiologiques, du sexe et de l'âge. Pocoulé trouve une moyenne de 52 γ 0/00 chez des sujets de plus de 45 ans, contre 47 γ 0/00 chez dix sujets jeunes. Nous avons vu que le travail musculaire était susceptible d'augmenter le taux d'histamine. Il en est de même de l'anoxhémie.

Histaminémie totale

Haworth et Mac Donald trouvaient des taux s'étayant de 18 γ à 780 γ par litre chez les sujets normaux, chiffres vraisemblablement donnés en dichlorhydrate, ce qui les ramènerait à 10 γ et 454 γ 0/00, chiffres encore très élevés. Code et Mac Donald donnent des taux de 50 à 110 γ 0/00, soit 29 à 63 γ par litre en histamine-base.

Barsoum et Gaddum (1935) fixent de 30 à 40 γ 0/00 les limites physiologiques.

Marcou, Parhon et Comsa (1936) donnent des taux de 100 à 200 γ 0/00, mais leurs résultats sont exprimés en diphosphate et la conversion en histamine-base fournirait des chiffres en accord avec ceux de la plupart des autres auteurs.

Cerqua (1931) trouve des chiffres s'échelonnant de 50 à 70 γ par litre. Fiessinger et Garjdos (1937), 40 à 55 γ .

A. Pocoulé (1937) utilisant également la méthode de Barsoum et Gaddum trouve chez 25 sujets

bien portants âgés de 18 à 65 ans des taux d'histamine allant de 30 à 65 γ par litre avec une moyenne de 48 γ . Plus récemment, avec la technique de Code, différents auteurs indiquent des chiffres semblables comme valeur de l'histaminémie normale. Selon Pellerat, toutefois la technique de Code donnerait des chiffres 20 p. 100 supérieurs à ceux obtenus par la méthode de Barsoum et Gaddum.

Code et ses collab. (1938) indiquent un chiffre moyen de 50 γ 0/00. A leur suite, Chambon et Lavaud (1942) et Badel (1943) s'accordent pour donner un taux moyen de 60 γ 0/00. J.-L. Parrot et G. Richet (1945) mettent en évidence des variations physiologiques allant de 35 à 50 γ par litre. Pellerat (1945) chez six sujets bien portants trouve des taux extrêmes de 55 et 66 γ 0/00. Giunchi et Sérafini (1946), chez 39 sujets normaux, des taux s'échelonnant de 36 à 78 γ 0/00 avec un taux moyen de 58,8 γ 0/00.

Sérafini et Biozzi (1946) chez 8 adultes en bonne santé trouvent des chiffres analogues variant de 30 à 77 γ . Dans les estimations que nous avons effectuées pour éprouver notre technique chez quatre sujets considérés comme bien portants, nous avons trouvé des chiffres limites de 36 et 74 γ 0/00.

De l'étude des résultats exposés, il ressort que les différents auteurs indiquent des chiffres superposables si l'on excepte ceux de Haworth et Mac Donald qui ne nous semblent pas devoir être retenus. Nous croyons donc pouvoir fixer les variations physiologiques de l'histaminémie totale entre les chiffres limites de 30 et 80 γ par litre. En clinique, pour tenir un large compte de l'erreur estimée à 20 p. 100 par Badel, à moins de 10 p. 100 par Parrot et Richet, avec la technique de Code, nous disons qu'il y a hypo-histaminémie pour un chiffre

inférieur à 25 γ hyperhistaminémie au-dessus de 100 γ par litre.

Histaminémie plasmatique

Pour la détermination de l'histaminémie plasmatique, on peut faire appel aux mêmes méthodes de dosage que pour l'histaminémie totale. Le plasma obtenu par centrifugation immédiate du sang, prélevé dans un tube bien sec pour éviter l'hémolyse, est projeté en quantité connue, 10 cm³ par exemple, dans de l'acide trichloracétique à 10 p. 100 comme pour le sang total.

Ici, plus que pour le sang total, il pourra être utile d'effectuer le prélèvement sur oxalate ou fluorure (20 cm³ de sang sur 20 mg. de fluorure par exemple) pour éviter que le sang coagule avant qu'on ait eu le temps de le centrifuger.

Résultats

Nous avons vu que l'histamine était contenue dans les cellules, principalement dans les granulocytes pour la plupart des auteurs. Marcou et Gingold ne trouvent dans le plasma que quelques centièmes de γ d'histamine par litre chez le sujet bien portant.

Pellerat (1947) chez six sujets en bonne santé ne met en évidence la présence d'histamine, en quantité non dosable, que dans un cas seulement.

L'histaminémie plasmatique n'est donc pas dosable chez le sujet normal.

DEUXIÈME PARTIE

I. — HISTAMINE ET ALLERGIE

Il semble bien établi actuellement que l'histamine joue un rôle important dans les processus allergiques et que son augmentation en constitue un témoin précieux. La plupart des auteurs admettent à la suite de Dale que l'anaphylaxie, résultat de la combinaison d'un antigène avec un anticorps, conduit à la libération d'histamine et d'ailleurs aussi à différentes substances toxiques. L'allergie est généralement assimilée à l'anaphylaxie ; les phénomènes de sensibilisation chez les allergiques montrent bien que l'allergie est due avant tout au phénomène responsable de l'anaphylaxie, bien que ceci n'explique pas pourquoi certains sujets soient allergiques et d'autres pas. De toutes façons, l'intervention de l'histamine semble hors de doute ; le fait qu'elle soit à la base des réactions urticariennes par exemple, est amplement démontré. Les mécanismes conduisant à cette libération d'histamine sont encore très discutés dans leurs détails. La première en date, la théorie humorale de l'anaphylaxie édiflée par Friedberger et Friedeman (1909) et développée par Jules Bordet est basée sur le fait que l'adjonction de l'antigène ou même d'un corps non spécifique tel que le sulfate de baryum ou le kaolin à du sérum d'animal sensibilisé provoque la libération d'une substance baptisée sérotoxine ou anaphylotoxine

susceptible de provoquer un choc mortel par injection intraveineuse à un autre animal. Dale développe concurremment une théorie cellulaire ; constatant que la simple addition de l'antigène à un bain contenant un utérus isolé de cobaye sensibilisé provoque une contraction, il émet la conception que la substance responsable de cette réaction anaphylactique a pris naissance par combinaison de l'antigène avec l'anticorps à l'intérieur même des cellules. Frappé d'autre part par l'analogie entre les effets expérimentaux de l'histamine et ceux de l'anaphylaxie, il soutient l'intervention de cette substance. Dale et Kellaway (1922) montrent que l'anaphylotoxine de Friedberger et Bordet n'a pas d'action sur l'utérus isolé de cobaye. La théorie humorale et la théorie cellulaire restaient donc en présence et semblaient s'opposer. Ultérieurement, de nombreux travaux devaient venir confirmer la libération de l'histamine, soupçonnée par Dale dans le choc anaphylactique. Bartosch, Feldberg et Nagel (1932) perfusant les poumons de cobaye sensibilisés avec l'antigène mettent en évidence la libération d'histamine, en quantité très faible toutefois, de l'ordre de 0,4 à 4 γ et par une perfusion longuement poursuivie. Ces faits sont confirmés par de nombreux expérimentateurs opérant sur les organes isolés du cobaye (Daly, Peat et Schild 1935, Ungar et Parrot 1936, Schild 1939, Emmelin, Kahlson et Lindström 1941). De nombreux travaux confirmatifs furent entrepris sur le lapin et le chien (Tinel, Parrot et G. Richet 1938, Katz 1940, Rose et Browne 1941). L'importance du foie chez le chien dans la production d'histamine au cours du choc est affirmé par de nombreux dosages (Ojers, Holmes et Dragstedt 1941). Ces travaux, tout en démontrant la libération d'histamine dans le choc anaphylactique constituaient un argument

en faveur de la théorie cellulaire du choc. Rocha e Silva et Grana 1946, Scroggie et Jacques 1947, perfusant le foie isolé, préalablement lavé au Tyrode, du chien sensibilisé avec l'antigène ou des peptones, seuls ou mélangés avec du sang total, constatent que dans le premier cas l'histamine est retrouvée en quantité négligeable ou très minime dans le perfusat. Avec le sang total au contraire, au bout de quelques minutes, elle atteint plusieurs milligrammes ; la libération d'histamine est associée à celle d'héparine qui apparaît en quantité encore plus importante. La participation d'un facteur sanguin dans la libération de l'histamine au cours du choc anaphylactique doit donc être envisagée. Ce fait est contesté par Scroggie et Jacques (1949) (1). Constatant d'autre part que la libération d'histamine s'accompagne d'une formation et de la désintégration rapide de microthrombi de leucocytes et de plaquettes dans les capillaires du foie chez le chien, sous l'action de peptone ou d'extraits d'*ascaris*, Rocha e Silva reprend à son compte et développe, sur des bases plus solides, la théorie déjà émise par Nolf en 1910. Il montre, et ceci est confirmé par l'examen microscopique (Stetson 1951) que dans la peau préparée pour le phénomène de Schwarzmann chez le lapin, on retrouve la présence de tels microthrombi au niveau de la peau. Il pense que leur désintégration libère de l'histamine et de l'héparine comme au niveau du foie. Calculant en outre que lors de la perfusion du foie isolé, la quantité d'histamine libérée dépasse de beaucoup celle pouvant provenir de la désintégration des leucocytes

(1) Mlle Scroggie et Jacques perfusant avec du liquide de Tyrode le foie de chien, obtiennent par l'action de l'antigène à peu près autant d'histamine et d'héparine que lorsque la perfusion est effectuée avec du sang siliciné.

et des plaquettes, il suppose qu'un agent libérateur d'histamine (General histamine releasing agent) intervient et qu'il provient de la désintégration des plaquettes sanguines. Poussant plus loin ses déductions, il identifie cette substance à l'anaphylotoxine. Perfusant les poumons de cobaye avec de l'anaphylotoxine préparée par la méthode de Bordet, il montre qu'elle provoque la libération d'une quantité importante d'histamine, ce qu'il obtient également par la perfusion de l'iléon isolé. Si l'on adopte ces conclusions, applicables aux phénomènes allergiques, les théories humorales et cellulaires se trouvent unifiées. Il reste toutefois à faire la lumière sur le mécanisme de formation de l'anaphylotoxine. Rocha e Silva constate que pour la préparation de l'anaphylotoxine, s'il utilise du plasma citraté au lieu de sérum, il n'obtient plus d'activation par l'agar-agar. Il émet l'hypothèse qu'un facteur Q provenant des plaquettes et distinct du facteur thromboplastique est à la base de la formation de l'anaphylotoxine, ce facteur Q étant sous une forme inactive dans le sérum ; l'activation serait inhibée par le citrate. Cette hypothèse demande à être vérifiée. Ce facteur Q pourrait être un activateur de la trypsine ou d'une protéase voisine et un inhibiteur de l'antitryptase sérique, l'enzyme actif libérant à la fois l'histamine et l'héparine des cellules, comme on l'a montré expérimentalement avec de la trypsine cristallisée sur les cellules du sang et du poumon (Rocha e Silva, 1946). De telles expériences sont compliquées par le fait que l'héparine est un antagoniste de la trypsine, et les actions pharmacologiques de la trypsine ne sont pas exactement superposables aux manifestations de l'anaphylaxie. Ainsi, L. Binet et Burstein (1950) ont montré que chez le chien la vasodilatation périphérique déterminée par une in-

jection intra-artérielle de trypsine n'est nullement atténuée par l'administration d'un antihistaminique (2773 R.P.) qui s'oppose pourtant à l'action d'un corps qui agit par libération d'histamine comme la d-tubocurarine. Somme toute, sous l'action de facteurs déclenchant sans doute multiples, comme la conjonction de l'antigène et de l'anticorps dans le cas de l'anaphylaxie, des enzymes protéolytiques, seraient libérés ou activés par un facteur provenant des plaquettes et la libération d'histamine et d'héparine au niveau des cellules résulterait de leur action. Cette théorie uniciste est assez séduisante. De nombreux points toutefois restent à vérifier et par ailleurs la formation de l'histamine dans l'organisme n'est sans doute pas univoque, même dans les processus qui peuvent se rattacher à l'anaphylaxie. L'histamine peut en effet être libérée dans de nombreuses autres circonstances et expérimentalement des produits variés se sont révélés histaminagogues : tubocurarine (Schild et Gregory, 1947), diamidines (Mac Intosh et Paton, 1947) venin de cobra, toxine staphylococcique, alcaloïdes de l'opium (Nasmyth et Stewart, Feldberg et Patton, 1949), et même la chaleur (Dekanski, 1945). Quel que soit le mécanisme exact à la source de cette libération d'histamine dans les manifestations anaphylactiques et allergiques, l'histamine va jouer un rôle prépondérant dans le déterminisme des phénomènes observés. Ces phénomènes peuvent être dus soit à la libération d'une quantité excessive d'histamine, soit à une sensibilité anormale à cette substance. Certains faits tendent d'ailleurs à prouver que ces deux mécanismes interviennent à la fois dans l'allergie. De très nombreux travaux s'inscrivent en effet en faveur d'une libération anormalement élevée d'histamine chez les sujets allergiques. Nous n'en retiendrons pour preuve

parmi les recherches récentes que l'augmentation de l'histaminémie obtenue par injection intradermique, en 59 points différents, de sérum de cheval chez un sujet sensibilisé (Serafini, 1948) et la mise en évidence de quantités anormalement élevées d'histamine libre dans l'urine d'urticariens (Adam et coll., 1950).

Il est également généralement admis que les sujets allergiques ont une sensibilité exagérée à l'histamine. En effet, chez les sujets normaux l'injection intraveineuse d'histamine ne provoque qu'une congestion de la face avec céphalées pulsatiles, mais les manifestations allergiques telles que l'asthme, le coryza spasmodique ou l'urticaire n'apparaissent que chez les sujets qui souffrent habituellement de tels maux (Rose B., 1947 ; Weiss et coll., 1932), ce qui montre également une sensibilité élective de certains tissus. On a voulu expliquer cet ensemble de faits par la déficience en histaminase des sujets allergiques. Sérafini et Biozzi montrent que chez des asthmatiques, l'injection d'un milligramme de dichlorhydrate d'histamine par voie sous-cutanée, provoque une augmentation nette de l'histaminémie, alors qu'elle n'est pas modifiée ou qu'elle diminue paradoxalement chez les sujets normaux. De nombreux autres résultats venant étayer cette théorie n'ont pas reçu de confirmation (Adam et coll., Jimenez, Diaz, 1950). Les essais de traitements par histaminase ont également conduit à un échec et il est fort probable que d'autres mécanismes d'inactivation interviennent. J.-L. Parrot, Urquia et Mlle Laborde, qui ont montré la captation de l'histamine par les γ globulines du sérum humain, ont constaté un défaut de captation par le sérum d'asthmatique. Considérant par ailleurs la relation existante entre les cellules libératrices d'histamine et les cellules ré-

ceptrices, support de l'effet observé, Dale distingue l'histamine intrinsèque et extrinsèque. L'histamine intrinsèque serait libérée par les cellules sur lesquelles elle agit, comme cela se passerait expérimentalement lorsqu'on ajoute l'antigène au bain contenant l'intestin isolé de cobaye sensibilisé. L'histamine extrinsèque agirait sur des cellules différentes de celles dont elle provient, sur des cellules vasculaires voisines par exemple. Cette théorie qui peut être expliquée par la fixation de l'anticorps sur la cellule sensibilisée n'est qu'une expression de la théorie classique de l'allergie tissulaire et humorale. Elle permet d'expliquer la différence d'action des substances antihistaminiques, l'histamine intrinsèque restant à l'intérieur des cellules leur étant moins accessible. Il est à noter que cette théorie ne s'oppose pas aux conclusions de Rocha e Silva.

Quoi qu'il en soit, d'ailleurs, et que le passage de l'histamine libérée du tissu sensibilisé dans le sang soit facilitée par une déficience locale de l'histaminase ou traduise simplement une augmentation de la libération d'histamine ou même, que les deux mécanismes interviennent à la fois, l'augmentation du taux d'histamine dans le sang semble être certaine dans l'allergie ; toutefois, on conçoit que l'hyperhistaminémie puisse manquer dans certains processus allergiques locaux. Si l'intervention de l'histamine dans les processus allergiques proprement dits n'est plus discutée, certains auteurs prétendent encore que l'histamine ne joue aucun rôle dans la pathogénie du choc. De Langen (1952) en donne pour preuve les tableaux cliniques différents observés dans le choc et dans l'intoxication histaminique expérimentale. Malmejac et Cruck (1949) trouvent des résultats divergents dans le choc anaphylactique et histaminique en ce qui concerne les modifications

protéiques. Cela ne nous paraît pas une preuve suffisante. Il est en effet probable que si l'histamine joue un rôle dans le choc, elle n'intervient pas seule et que de nombreux autres facteurs entrent en jeu qui peuvent venir modifier la symptomatologie.

II. — ÉTUDE CRITIQUE DE L'HYPERHISTÉMINÉMIE

Nous venons de voir que l'histamine jouait certainement un rôle de premier plan dans les manifestations allergiques et que l'hyperhistéminémie s'y rencontrait fréquemment. Est-ce à dire que l'histamine ne peut être augmentée dans d'autres conditions ? Si l'on admet qu'elle joue en physiologie un rôle important, une production trop grande d'histamine même chez des sujets non sensibilisés, non allergiques, pourrait être à la source de manifestations pathologiques. L'histamine tissulaire peut sans doute être libérée sous l'influence d'agressions variées (Billig montre que dans le choc insulinique, l'histaminémie augmente et qu'il y a un parallélisme entre la profondeur du coma et l'élévation de l'histaminémie ; Binet et Roisin trouvent une hyperhistaminémie dans l'intoxication oxycarbonée). Il ne semble pas exclu que les facteurs psychiques puissent intervenir dans sa libération et l'histamine libérée pourrait se comporter comme un agent stressant non spécifique (Selye).

Certains auteurs font jouer un rôle important à l'histamine dans l'inflammation (Zon et collab.). D'aucuns pensent qu'en pathologie, les variations de l'histamine plasmatique sont beaucoup plus intéressantes à connaître que celles de l'histaminémie totale, l'histamine plasmatique étant physiologiquement active, alors que l'histamine globulaire est de l'hist-

mine en réserve sous une forme inactive (Marcou et Gingold 1937, Tinel, Ungar et Parrot 1938). Selon J.-L. Parrot, l'action de l'histamine dépendrait de sa concentration dans les humeurs, c'est-à-dire de sa vitesse de libération et de sa vitesse d'inactivation, l'histamine étant rapidement inactivée par captation, en particulier par les protéines sériques.

Pellerat veut faire de l'augmentation parallèle de l'histamine globulaire et de l'histamine plasmatique un test en faveur de la présomption du rôle pathogène de l'histamine. Dans les hyperhistaminémies constatées chez des sujets atteints d'affection où l'histamine ne jouerait pas un rôle direct, l'histaminémie plasmatique ne serait pas, ou serait beaucoup moins élevée. En fait, les quelques résultats apportés par Pellerat dans sa thèse sont assez peu convaincants et cette manière de voir demande à être vérifiée. Les faibles taux contenus dans le plasma rendent les dosages difficiles. D'ailleurs, si les hyperhistaminémies aiguës semblent être plasmatiques (Tinel, Ungar et Parrot), les histaminémies subaiguës ou chroniques intéresseraient avant tout les globules. Il en est ainsi pendant les crises ulcéreuses (J.-L. Parrot, Ch. Debray et G. Richet, 1945). En présence d'une hyperhistaminémie, le test thérapeutique lui-même ne peut être retenu que lorsqu'il est positif et l'échec des antihistaminiques ne peut permettre de nier le rôle de l'histamine.

Une histaminémie globulaire, et par conséquent une histaminémie totale élevée, laissent présumer qu'à un moment donné les éléments figurés ont été au contact d'une concentration forte en histamine quelque part dans les tissus. Pellerat, évaluant la valeur de l'histamine cutanée et son élimination urinaire dans différentes affections dermatologiques, trouve que dans celles qui s'accompagnent d'une

libération cutanée importante d'histamine, le taux urinaire de ce corps est également élevé. Le sang, et ceci est d'ailleurs confirmé par les dosages de cet auteur, sert de milieu intermédiaire et dans le cas présent l'augmentation de l'histaminémie est un témoin de l'hyperproduction ou plutôt de la libération locale exagérée d'histamine au niveau d'un tissu.

Inversement, toutefois, la constatation d'une histaminémie normale dans le sang veineux ne permettra pas d'exclure la possibilité d'une libération et d'une action locale de l'histamine en un point particulier de l'organisme, d'autant plus que même si l'histamine passe dans le sang, elle peut être rapidement fixée, détruite ou excrétée au niveau d'un organe ou d'un tissu différent du tissu d'origine, sensibilisé ou non. Si l'histamine peut provoquer une action cliniquement décelable en agissant sur un récepteur spécifique, il n'est pas exclu qu'elle puisse disparaître du sang sans effet physiologiquement appréciable, l'effet pharmacologique dépendant selon Phelps (1935) et Rocha e Silva (1948) de la combinaison de l'histamine-base libre avec les tissus.

Dans l'appréciation de l'hyperhistaminémie, il faut bien entendu tenir compte du taux globulaire. On sait que dans les leucémies, l'histaminémie est très élevée. Symétriquement, l'injection d'histamine au lapin provoquerait une chute apparente de l'histaminémie due à la leucopénie qu'elle provoque (Rose et Browne, 1941). Chez l'homme, sans doute faut-il des variations assez importantes, considérées comme pathologiques de la cythémie, pour donner des variations sensibles de la teneur en histamine.

III. — L'ALLERGIE ET L'HISTAMINE EN PSYCHIATRIE

Dans ces dernières années s'est affirmée une tendance croissante à assigner en clinique neurologique une part plus importante à l'allergie. En psychiâtrie par contre les travaux sur cette matière sont restés peu nombreux et très fragmentaires. Depuis longtemps pourtant on avait observé l'intrication de manifestations psycho-somatiques avec celles qu'on reconnaît actuellement comme de la série allergique. Mabilie en 1851 rapporte des observations d'asthme intriqué avec des crises mélancoliques. Raffigeau, Mignon et Leulier (1911) parlent de métastases de l'asthme. Les balancements psycho-somatiques entre les manifestations allergiques et les psychoses sont maintenant bien connus et il est inutile d'insister sur leur existence. A peine Widai et Abrami avaient-ils parlé d'hémoclasie que naissait la psychoclasie; Lépine parle d'anaphylaxie cérébrale. Tout naturellement on parlera plus tard de psychallergie. Tinel et Saintenoise (1925) voient dans les manifestations intermittentes de l'anxiété comme de la manie, l'objectivation d'un choc hémoclasique. Pour eux, les paroxysmes qui caractérisent manie, anxiété, états confusionnels, sont dus à des fixations de toxine sur le système nerveux central, cette fixation étant précédée d'une rupture d'un complexe toxine-antitoxine au cours d'un choc hémoclasique. Dattner (1931) rapporte l'existence de différents troubles neuro-psychiques, en particulier des phénomènes

anxieux dus à une allergie alimentaire. L'histamine elle-même a été directement incriminée. Les longues recherches de D. Jahn (1939) concluaient à la présence très fréquente d'une intoxication par l'histamine ou par des substances voisines dans de nombreux cas de schizophrénie.

Les essais de traitement par les antihistaminiques en psychiâtrie devaient suivre de peu leur découverte. Daumezon et Cassan (1943) présentent cinq observations de traitements d'états maniaco-dépressifs par le 2339 R.P. qui leur semblent démonstratives. Ils obtiennent, disent-ils, des résultats satisfaisants chaque fois qu'ils ont affaire à des manifestations de fort potentiel récidivant, traitées à leur extrême début et des résultats non négligeables dans des affections d'allure moins rémittente. Ils signalent un échec dans deux cas de schizophrénie. Montassut (1943) rapporte le cas d'une amélioration maintenue six mois chez une obsédée ancienne, grande asthmaticque, par le 2339 R.P. et l'échec dans trois syndromes d'excitation maniaque. Toujours avec l'antergan, Meyrat (1946) obtient également un raccourcissement important des accès, qu'ils soient maniaques, dépressifs ou catatoniformes dans les syndromes périodiques. Il signale une action nulle dans des cas d'hébéphrénocatatonie chronifiée. Plus récemment, Guiraud et Mlle David, traitant vingt-quatre malades agitées et anxieuses par le 3277 R.P. (Phenergan), constatent une nette supériorité de ce produit sur les calmants ordinaires et concluent à un effet remarquable de la médication sur la grande anxiété. Dans un cas, la malade a été guérie complètement par une seule injection ; dans une mélancolie présénile, quelques injections ont suffi pour faire disparaître l'anxiété, laissant subsister toutefois le délire mélancolique. H. David (1951) émettant l'hypothèse qu'ils

pourraient être en rapport avec une intoxication histaminique, utilise ce même produit dans certains états prédémentiels du vieillard. Dans la plupart des cas, il obtient un retour au calme avec une certaine euphorie chez des malades primitivement hostiles.

Ces succès thérapeutiques dus aux antihistaminiques constituent un argument en faveur d'une responsabilité de l'histamine dans ces différents syndromes psychiatriques. Il faut tenir compte toutefois des actions secondaires non négligeables de ces produits, et en particulier pour le 3277 R.P., de l'effet déprimeur direct marqué sur le système nerveux central.

D'un autre point de vue, les allergistes sont d'accord pour reconnaître le rôle important du psychisme dans les troubles qu'ils étudient et il nous semble à peu près certain que les émotions, les chocs affectifs, peuvent provoquer la libération de doses importantes d'histamine. Chez les sujets non allergiques, cette hyperhistaminémie ne provoquera pas de troubles importants et pourra même sans doute passer complètement inaperçue.

Il n'est pas exclu, cependant, si elle est entretenue, et bien que ceci ne soit encore qu'une hypothèse, que le seuil douloureux soit abaissé. Nous avons vu en effet que de récentes expériences tendaient à confirmer le rôle de l'histamine dans la sensibilité douloureuse et nous avons constamment retrouvé chez les malades se plaignant d'algies diverses et présentant pour la plupart un certain degré d'hyperalgésie, une hyperhistaminémie nette. Dans un syndrome syringomyélique avec hyperpathie de type thalamique, nous avons trouvé une histaminémie à 167 γ 0/00.

Von Storch (1940) et Tillgren (1944), utilisant différentes techniques, constatent que même en de-

hors de l'allergie, pour des céphalées qui paraissent banales, il est plus facile de provoquer des maux de tête par injection d'histamine chez des sujets qui en souffrent régulièrement. Ils constatent en outre que les céphalées induites sont en règle du même type que celles qui surviennent spontanément chez le même sujet. Nous pouvons supposer qu'en dehors même de l'allergie proprement dite, chez des sujets au système vaso-moteur instable et irritable, l'histamine puisse intervenir pour une part dans la genèse de certaines de ces manifestations vasculaires qui sont si courantes chez les névropathes et les psychopathes.

Meyrat, avec l'antergan, obtient une action très nette sur certains troubles somatopathologiques, accompagnant les psychoses (acrocyanose, etc...). Personnellement, chez un des malades traités (obs. n° 15), les phénomènes vasculaires ont été favorablement influencés par le 3554 R.P., produit doué pourtant d'un pouvoir anticholinergique marqué. Selon Graham et Wolf, les artérioles et les petits vaisseaux cutanés peuvent subir des modifications dramatiques allant jusqu'à donner un test cutané positif à la suite d'altérations du seul état affectif du sujet. Au cours de périodes de fatigue ou de tension psychique, des aliments ingérés dans des conditions données provoquent des réactions violentes qui sont absentes lorsque ces mêmes aliments sont absorbés dans d'autres conditions. Cette sensibilisation peut s'expliquer ici par une hyperhistaminie latente qui abaisse le seuil de réaction, le déficit en histaminase pouvant intervenir accessoirement. Thomas H. Holmès et ses collaborateurs étudient les modifications vaso-motrices au niveau de la muqueuse nasale, particulièrement sensible, en dehors des cas de coryza d'origine virale. Ils montrent que sous l'influence de diffé-

rents stimuli : pollen, poussières, fumées et autres substances auxquelles le sujet est sensibilisé, on obtient une hyperhémie de la muqueuse nasale associée à la turgescence du tissu érectile des cornets et à une hypertrophie de la muqueuse avec hypersécrétion et enchiffrement, augmentation des éosinophiles et des neutrophiles dans les sécrétions nasales. Mais en dehors de ces cas de nature allergique, ces mêmes phénomènes sont observés au cours de la menstruation et de la grossesse (Mohum), état qui s'accompagne d'hyperhistaminémie (Vandendriesche et Jaworski), de l'excitation sexuelle (Mackenzie, Peyer H., Sieffert E.) et aussi des situations conflictuelles avec anxiété, hostilité, insécurité, sentiment de frustration et de culpabilité. Des décharges cholinergiques d'après les auteurs seraient responsables de l'hypersécrétion, mais il est logique de penser que l'histamine intervient également pour une part dans la production de ces manifestations où l'œdème interstitiel est marqué. Nous savons d'ailleurs que l'acétylcholine et l'histamine sont intimement liées et agissent en général de concert. Chez les individus allergiques dont les tissus sont un réactif fidèle à l'histamine, nous obtiendrons facilement la reproduction des manifestations cliniques habituelles lorsque l'histamine sera libérée en quantité suffisante ou comme on peut le réaliser expérimentalement par injection du produit. Nous avons en mémoire l'observation célèbre de Trousseau, d'un asthmatique sensibilisé au pollen de rose chez lequel on déclencha une crise en lui présentant une rose de papier. Metzger provoque de nombreuses crises d'asthme ou de rhume des foins avec des injections hypodermiques d'eau distillée. Nous pourrions multiplier les observations de ce genre.

Il est donc hors de doute que les facteurs psy-

chiques jouent un rôle important chez ces sujets allergiques, sensibilisés à l'histamine et que la peur ou l'anxiété peuvent être la cause déclenchante des symptômes observés. Sans partager l'enthousiasme excessif des psychosomaticiens qui voient une relation spécifique et étroite entre les phénomènes allergiques et la structure névrotique du sujet, il est certain que la psychothérapie possède une action non négligeable dans de nombreux cas. Miller et Baruch sur 22 malades obtiennent une amélioration nette chez 19 d'entre eux par ce procédé. Sans avoir besoin de faire entrer les troubles allergiques dans le cadre des névroses d'organe (Weiss) ou d'admettre que les symptômes allergiques sont l'expression d'une hostilité, qu'ils marquent un sentiment de culpabilité ou une anxiété et qu'ils représentent une tentative pour gagner la sympathie (Miller et Baruch), le succès de la psychothérapie s'explique aisément, si l'on fait de l'histamine associée sans doute à l'acétylcholine, le médiateur commun à toutes ces manifestations.

La psychothérapie agit en supprimant ou en diminuant la libération d'histamine due aux émotions, aux chocs affectifs, à la peur, à l'anxiété. Nous avons vu que chez les sujets allergiques dont certains tissus sont électivement sensibilisés à l'histamine, elle pouvait être libérée en quantité suffisante pour provoquer les manifestations atopiques en l'absence de tout antigène. On a voulu tirer argument de la fréquence de l'association des manifestations allergiques et psychonévrotiques pour étayer la théorie selon laquelle ils seraient la traduction d'un même trouble de base dont ils ne constituent que différents aspects. Metzger nie la réalité de cette association fréquente. Sur 2.000 malades mentaux, il n'en observe que 1,5 p. 100 souffrant de manifes-

tations allergiques et il rapporte une autre statistique portant sur 7.000 cas où les allergiques n'entrent que dans la proportion de 1 p. 100. Si toutefois les statistiques portent chez les sujets allergiques, il constate que 50 p. 100 des sujets asthmatiques ou atteints de rhume des foins et 92 p. 100 de ceux porteurs d'urticaire géant souffrent de troubles psychosomatiques. Ces chiffres demandent à être vérifiés. Sans doute de nombreux cliniciens ont constaté que les hyperémotifs sont plus souvent que d'autres affectés par l'allergie (Urbach), que les allergiques sont en général des émotifs, d'une activité physique souvent excessive, fortement fatigables et perpétuellement inquiets, comme l'écrivent G. Mauric et Cl. Laroche. Ceci n'implique pas une unité nécessaire. On peut concevoir que les hyperémotifs sensibilisent plus facilement leurs tissus à l'histamine; qu'ils libèrent d'ailleurs en quantité plus importante pour un même stimuli. On connaît la labilité générale de leur organisme dont l'instabilité de leur système vaso-moteur n'est qu'un des aspects. Il n'y a donc pas à s'étonner de ce qu'ils s'allergisent plus facilement.

HISTAMINÉMIE ET ANXIÉTÉ

Comme suite à ces considérations, il paraissait intéressant de rechercher la valeur de l'histaminémie chez les anxieux non allergiques. Pensant que nous aurions ici affaire à une histaminémie chronique ou subaiguë, nous avons effectué les dosages sur le sang total avec la technique et dans les conditions exposées précédemment. Il eut été intéressant de doser en même temps l'histamine plasmatique et l'histaminasémie. La connaissance de ces trois valeurs aurait permis d'interpréter avec plus de sûreté les

résultats obtenus. A défaut des trois déterminations, l'histaminémie globale nous a paru ici la plus variable.

Si l'anxiété est un symptôme essentiel en psychiatrie, et si nous l'avons prise comme trait d'union pour réunir les différents malades chez lesquels nous l'avons rencontrée, elle n'est cependant pas univoque et très variable dans son intensité. Elle apparaît rarement isolée et dans la plupart des cas sur lesquels ont porté nos déterminations, un cortège de manifestations somatiques diverses était au premier plan du tableau clinique. Les résultats de nos dosages dans les états anxieux se décomposent ainsi :

Obs. 1. — P.M. Etat asthénique et anxieux ..	34	γ	0/00
Obs. 2. — L.R. Asthénie, céphalées, troubles caractériels, préoccupations nosophobiques, psychisme pauvre	46	γ	0/00
Obs. 3. — B.A. Délire hypocondriaque	55	γ	0/00
Obs. 4. — S.A. Etat mélancolique traité par convulsivothérapie	63	γ	0/00
Obs. 5. — M.M. Etat dépressif avec idées obsédantes	92	γ	0/00
Obs. 6. — F.J. Petit état anxieux chez un hyperémotif avec idées prévalentes ...	115	γ	0/00
Obs. 7. — P.J. Etat dépressivo-anxieux, avec troubles cénestopathiques	145	γ	0/00
Obs. 8. — V.L. Etat dépressif, angoisse, dystonie neuro-végétative importante ..	174	γ	0/00
Obs. 9. — Q.L. Psychose périodique avec bouffées paroxystiques atypiques. Anxiété	232	γ	0/00
Obs. 10. — L.R. Délire hallucinatoire ; anxiété très importante	234	γ	0/00
Obs. 11. — B.Y. Psychonévrose anxieuse	255	γ	0/00

Obs. 12. — M.G. Etat dépressif, avec anxiété et angoisse.	260 γ 0/00
Obs. 13. — H.B. Etat anxieux chez un dystonique neuro-végétatif avec bégaiement	290 γ 0/00
Obs. 14. — C.J. Psychonévrose obsessionnelle marquée	290 γ 0/00
Obs. 15. — F.J. Anxiété, anesthésie pithiatique, névrose tachycardique	300 γ 0/00
Obs. 16. — B.R. Psychonévrose anxieuse	348 γ 0/00
Obs. 17. — B.J. Etat dépressivo-anxieux Après une semaine de traitement par le 3554 R.P. et trois semaines de repos thérapeutique	580 γ 0/00 290 γ 0/00

Nous pouvons donc constater que sauf dans un état mélancolique où l'histaminémie n'est que de 63 γ 0/00 et chez un hypocondriaque délirant (55 γ 0/00), l'histaminémie est élevée dans tous les autres cas. Pour le malade n° 1, en effet, l'anxiété avait pratiquement disparu quand nous avons effectué le dosage et seule persistait une asthénie légère sans aucune manifestation neuro-végétative. Le malade n° 2 se présente avant tout comme un caractériel ; on note seulement chez lui quelques préoccupations nosophobiques sans anxiété vraie. Il accuse des céphalées intenses en contradiction avec son comportement. Il apparaît au contraire que dans tous les cas d'anxiété, même peu intense, s'accompagnant de manifestations neuro-végétatives bruyantes, l'histaminémie est élevée. Afin de permettre un jugement plus précis, nous donnons ci-après un résumé détaillé des observations dans lequel sont mentionnés les troubles observés. Il semble même qu'on retrouve un certain parallélisme entre l'augmentation du taux de l'histamine et l'intensité des manifestations étudiées, des phénomènes vaso-mo-

teurs en particulier. Si l'on admet le rôle des émotions dans la libération de l'histamine, on conçoit que l'hyperhistaminémie soit si fréquemment rencontrée chez cette catégorie de malades. Il n'est pas certain que la ponction veineuse elle-même n'entraîne pas souvent une hyperhistaminémie passagère. Si l'on attribue un rôle à l'histamine dans le déterminisme des phénomènes observés, il est logique de penser que les antihistaminiques de synthèse pourraient avoir une action. Pour les quelques essais de traitement effectués, on a fait appel aux 3554 R.P. qui joint à son action antihistaminique une action anticholinergique marquée. Il semble en effet que l'histamine et l'acétylcholine interviennent la plupart du temps côte à côte, aussi bien en physiologie que dans l'allergie ou dans les manifestations pathologiques extra-allergiques, et qu'elles aient une action assez parallèle. Burstein et Parrot ont montré que l'injection d'atropine provoquait une élévation de l'histaminémie. Nous avons obtenu par le traitement des améliorations parfois importantes (obs. 15). Le 3554 R.P. s'est révélé dans tous les cas nettement supérieur au Gardénal. Il est à noter que la médication fut toujours parfaitement tolérée. Cependant, l'appréciation des résultats est toujours délicate et il est souvent difficile de faire la part qui revient au médicament. De plus, cette action n'est pas un critère formel de l'intervention de l'histamine dans le déterminisme des troubles observés, étant donné l'action anticholinergique associée ; l'effet sédatif central du 3554 R.P. est en effet peu marqué.

Histaminémie et schizophrénie :

Jahn avait conclu à une intoxication histaminique dans la plupart des états schizophréniques, se

basant en particulier sur la production de catatonie mortelle chez l'animal par injection répétées d'histamine. Cette manière de voir n'a pas reçu de confirmation. Les traitements par les antihistaminiques se sont, en règle générale, révélés inopérants. Seul Meyrat signale deux améliorations nettes sur trois cas frais d'hébéphréno-catatonie. Chez six schizophrènes, Billig et Hesser trouvent une histaminémie normale avec une moyenne de 45 γ o/oo. Les dosages effectués chez trois schizophrènes confirment ces résultats :

Obs. 18 : C.P. 43 γ o/oo.

Obs. 19 : H.H. 49 γ o/oo.

Obs. 20 : I.A. 58 γ o/oo.

Histaminémie dans quelques affections neurologiques :

Nous avons dosé l'histamine chez un myasthène. Il était logique de penser que l'histaminémie était élevée dans la myasthénie où l'on sait le rôle joué par l'acétylcholine. Le prélèvement du sang fut effectué avant absorption de prostigmine. L'histaminémie fut trouvée à 145 γ o/oo. Dans un syndrome neurologique avec une anesthésie syringomyélique et algies du type hyperpathie thalamique, on nota une histaminémie également élevée : 167 γ o/oo. Dans ce cas encore le 3554 R.P. s'est révélé supérieur aux barbituriques. Bien qu'utilisé à doses très faibles (0 gr. 30 par jour), il permit au malade de retrouver un sommeil régulier. Cette observation est d'autant plus intéressante qu'un essai de radiothérapie s'est accompagné dès la première séance de phénomènes d'intolérance de type urticarien. La parfaite tolérance du 3554 R.P. est également à retenir chez ce malade. Nous rapportons également l'observation

d'une malade travaillant dans un laboratoire d'ultrasons présentant une hyperacousie douloureuse avec hyperacuité visuelle, hypersensibilité au thé et au café, céphalées. L'histaminémie est de 165 γ 0/00. Le 3554 R.P. diminue les céphalées qui deviennent très supportables, mais après quinze jours de traitement, l'hypersensibilité douloureuse au bruit persiste. Chez un comitial (obs. 24), l'histaminémie est normale : 60 γ 0/00. Chez un autre, elle est élevée (obs. 25) : 290 γ 0/00. La comparaison des deux observations nous permet de constater que dans le premier cas le sujet peut être considéré comme jouissant d'un équilibre normal dans les périodes intercritiques, alors que le second malade très irritable est dans un état de tension nerveuse quasi permanente.

OBSERVATIONS

OBSERVATION 1. — P. Marcel, 26 ans, élève architecte.

Asthénie physique et psychique avec anoréxie aprosésie, amaigrissement, sans insomnie ni baisse du rendement, impuissance émotive, anxiété. Le sujet avoue avoir pensé au suicide. Examen neurosomatique négatif, ainsi que les examens complémentaires : E.E.G., scopie pulmonaire. Le 6-11-1952, sujet bien détendu, amélioré par l'isolement. Passe en salle libre, n'est pratiquement plus anxieux. L'histaminémie est alors à 34 γ 0/00.

OBSERVATION 2. — L.R. Henri, 21 ans, tâcheron.

Enurésie tardive jusqu'à 14 ans, psychisme fruste. Troubles caractériels : irritabilité, colères violentes avec réactions clastiques. Accuse depuis trois mois des céphalées. Quatre hospitalisations successives. Asthénie, préoccupations nosophobiques, familiales et maternelles. Majoration utilitaire vraisemblable (comportement dans le service en contradiction avec ses affirmations). Tous les examens cliniques biologiques et électriques sont normaux, y compris l'histaminémie qui est à 46 γ 0/00. Traitement par Multergan : 0 g, 60 pro die pendant six jours. Pas d'action appréciable.

OBSERVATION 3. — B. Armand, 39 ans, garde républicain.

Préoccupations hypocondriaques importantes ayant pour point de départ une plaque balanique érythémato-prurigineuse s'accompagnant de douleurs à la miction. Cancérophobie. Consultations réitérées. Douleurs sacrées. Le sujet en vient à réclamer actuellement l'amputation de la verge tellement les douleurs seraient insupportables. Examen clinique négatif. Petits lipomes bénins aux membres supérieurs. E.E.G. (Dr Damasio) : tracé modérément mais globalement altéré par une dysrythmie thêta généralisée. Pas de signification

clinique formelle, mais compatible avec un état névro-pathique.

17 cétostéroïdes 13 milligr. 5.

N.F. (G.R.) : 4.224.000.

(G.B.) : 10.400.

Polynucléaires neutrophiles : 60.

Polynucléaires éosinophiles : 8.

Lymphocytes : 26.

Monocytes : 6.

Histaminémie : 55 γ o/oo.

OBSERVATION 4. — S. Albert, 37 ans, militaire de carrière.

Etat mélancolique. Réponses rares et brèves formulées avec une grande difficulté. Activité hallucinatoire : vision de scènes terrifiantes qu'il ne veut pas préciser. Apparition d'une petite statuette de la Vierge. Réclame un prêtre, un chapelet. « Je voulais me repentir mais je n'avais rien sur moi, les obscénités me revenaient à la tête, j'étais abattu ». Traitement par électro-chocs contrôlés. Passage en salle libre. N'a pas gardé le souvenir des troubles antérieurs. Ralentissement encore important du cours de la pensée. Comportement végétatif normal. Reste pourtant sombre et préoccupé. A la narcose, au penthotal d'abord opposant, puis objective des idées délirantes : thème d'indignité, d'auto-accusation, idées de persécution centrées sur le même thème : on l'accuse d'être pédéraste. Préoccupations religieuses. Reste réticent au long de l'examen. Décharges anxieuses, puis émotives avec crises de larmes. Pas d'idées de suicide exprimées. Interprétation, mais pas de phénomènes psychosensoriels. *Histaminémie* : 63 γ o/oo.

OBSERVATION 5. — M. Michel, 21 ans, cultivateur.

Enurésie tardive (10-12 ans). Etat dépressif avec idées obsédantes mal systématisées. Impression d'étrangeté. Céphalées fronto-pariétales intermittentes. Examen clinique neuro-somatique : négatif. *Histaminémie* : 92 γ o/oo.

OBSERVATION 6. — F. Jean, 24 ans, instituteur.

Petit état anxieux chez un hyperémotif avec idées prévalentes. Plaque sacrée. Eréthisme cardiaque. Fond névrotique latent. Examen neuro-somatique normal. Phosphasturie : 1 gr. 30 pour 1.000. *Histaminémie* : 115 γ o/oo.

Traitement par 3554 R.P. (0 gr. 60 pendant six jours).

Résultat d'appréciation difficile du fait de l'intrication de facteurs affectifs qui ont pu jouer pour une part dans l'amélioration d'ailleurs légère qui a été observée.

OBSERVATION 7. — P. Joseph, 23 ans, cultivateur.

Emotivité constitutionnelle avec un état dépressif actuel surtout marqué par un déficit de l'attention. Anxiété. Préoccupations nosophobiques. Céphalées occipitales intermittentes avec sensation d'arrachement des yeux. Troubles cénestopathiques, se plaint « des nerfs qui sautillent », entend un espèce de bourdonnement dans les nerfs de tout le corps. Examen neurosomatique négatif. Examens complémentaires : sérologie négative; scopie pulmonaire ITN; FO : papilles un peu congestives. L'émergence des vaisseaux est un peu floue, notamment dans le secteur nasal. T.A.R. O.D. : 55. T.A.R. O.G. : 60.

E.E.G. (Dr Damasio) : Tracé extrêmement plat principalement constitué par des rythmes rapides et une activité thêta de bas voltage. Très peu d'alpha. Pas d'asymétrie. Pas d'accident électrique caractérisé. Tracé pouvant trouver son explication dans l'état anxieux du malade. *Histaminémie* : 145 γ o/oo.

OBSERVATION 8. — V. Lucien, 39 ans, agent de ministère.

Etat dépressif. Dystonie neuro-végétative importante. Manifestations cardio-vasculaires fonctionnelles, crises sudorales avec nausées, vomissements, élévation de la tension artérielle. Epigastralgies. Angoisses respiratoires. Insomnie. Asthénie. Signes d'imprégnation éthylique. Spécificité ancienne traitée régulièrement. Tous les examens complémentaires sont normaux, la sérologie est actuellement négative. *Histaminémie* : 174 γ o/oo.

OBSERVATION 9. — Q. Louis, 30 ans, ingénieur.

Pas d'antécédents psychopathiques antérieurs. Psychose périodique avec bouffées paroxystiques atypiques évoluant depuis 1941. Insulinothérapie en 1948. Actuellement, depuis plusieurs semaines, dépression morale, anxiété, phase de légère excitation psychomotrice, déambulation incessante. L'histaminémie est à 232 γ o/oo le 15 mars. Traitement par électro-narcoses. Le 20 mai : état délirant hallucinatoire à systématisation scientifique.

OBSERVATION 10. — L. René, 34 ans, militaire de carrière.

Pas d'antécédents notables. Etat délirant hallucinatoire à thème de persécution. Est persuadé qu'on veut le tuer. « On a voulu le descendre à une séance de tir ». Ne se sent en sécurité nulle part. « On parle derrière lui... On fait des messes basses ». Croit qu'on fait des gestes obscènes lorsqu'il passe et qu'on le traite de pédéraste. Activité hallucinatoire: hallucinations olfactives et hallucinations auditives surtout nocturnes. Entend les gens qui guettent son sommeil pour l'amener à la morgue sur un brancard. Interprétations multiples. Réaction agressive contre un infirmier qu'il jugeait responsable. Anxiété très importante.

L'examen neurologique est normal, mais au cours des examens systématiques découverts d'une spécificité sérologique (Bw+++). La sérologie a été vérifiée à trois reprises avec confirmation par un test de Nelson. Liquide céphalo-rachidien:

Cytologie : 1,7 lymphocytes.

Albumine : 0 gr. 60 au tube de Sicard.

B.W. : négatif.

Bénjoin colloïdal : 00000 02210 00000 0.

Histaminémie : 234 γ 0/00.

OBSERVATION III. — B. Yvette, 40 ans.

De 1941 à 1945 a été sous pneumothorax thérapeutique gauche pour tuberculose pulmonaire. Pyosalpinx droit en 1941. Colibacillose en 1949. Ne présente plus actuellement de signes de tuberculose évolutive, mais l'état général reste déficient. Présentation générale de néurotonique. Ptose gastrique. Hypermotivité importante avec trémulation généralisée au cours de l'examen. Se plaint d'insomnies, de douleurs intercostales extrêmement intenses, non localisées au côté gauche, mais bilatérales. Secousses dans les membres qui exécutent des soubresauts spontanés, tremblement important des extrémités digitales s'amplifiant à l'occasion des mouvements. En définitive, tension anxieuse très marquée. L'examen neurologique ne montre aucune symptomatologie objective. Pas de signes de maladie de Basedow. Cœur normal, rythme régulier à 90. Eléments dysendocriniens certains : diminution des règles depuis 18 mois, apparition récente d'une pilosité anormale au niveau de la face et des jambes.

E.E.G. (Dr Damasio) : Tracé de repos instable, constitué principalement par un alpha à 10 c/s associé à des bradyrythmes thêta temporaux à 7. Réaction d'arrêt visuel efficace. L'hyperpnée généralise le thêta sur l'ensemble des dérivations avec de courtes bouffées plus amples dont quelques

éléments prennent le type de « sharp waves ». Les différents montages confirment la prédominance de l'activité thêta sans asymétrie caractérisée. En conclusion, tracé pouvant correspondre à une instabilité émotionnelle, mais aussi à une atteinte du mésocéphale. Pas de localisation sur le tracé actuel.

Histaminémie : 255 γ 0/00.

Test thérapeutique : le 3554 R.P. administré à doses progressives (0,60 gr. par jour le 17 mai). A partir du 24 mai, la malade, par suite d'une interprétation personnelle erronée, prend 9 comprimés à 0 gr. 10 par jour. La médication est très bien supportée, le sommeil actuellement régulier. On constate une atténuation très importante des tremblements, des douleurs, de la tension anxieuse qui, auparavant, était permanente.

OBSERVATION 12. — M. George, 21 ans, mécanicien.

Père asthmatique. Hyperémotif constitutionnel. Phases dépressives ayant nécessité trois hospitalisations antérieures. Tentative de suicide au Gardénal. Actuellement présentation dépressive, anxiété, angoisse ; déséquilibre neuro-végétatif (palpitations, phénomènes vaso-moteurs de la face, etc...). Examens cliniques et complémentaires négatifs.

Histaminémie : 260 γ 0/00.

OBSERVATION 13. — H. Bernard, 21 ans.

En bas âge, spasme du pylore ayant cédé en quelques jours. Bégaiement dès qu'il commence à parler. Notion d'encéphalite d'origine indéterminée à l'âge de trois ans et dem. Peur de l'obscurité. Hyperémotivité constitutionnelle. Actuellement état anxieux, crises d'énervement, crises de larmes, sentiment d'infériorité, insomnie. Grosse dystonie neuro-végétative, persistance d'un bégaiement important. Etat général médiocre. Examen clinique négatif.

Histaminémie : 290 γ 0/00.

OBSERVATION 14. — C. Jean, 33 ans, militaire de carrière.

Psychonévrose obsessionnelle marquée. Céphalées imputées à un trauma crânien. Déjà traité par électro-chocs et narcothérapie. Ralentissement psychique. Anxiété importante avec paroxysmes, sensation d'oppression de striction laryngée, de gêne précordiale, crises de larmes.

Activité très limitée.

Histaminémie : 290 γ 0/00.

Action favorable du 3554 R.P. (0 gr. 80 pendant 8 jours). Atténuation très importante des manifestations anxieuses; le sujet retrouve un sommeil régulier.

OBSERVATION 15. — F. Joseph, 35 ans, légionnaire (Hongrois).

Rapatrié sanitaire d'Extrême-Orient avec la mention : « Névrose tachycardique chez un hypersympathicotonique spasmophile ». Actuellement, tension anxieuse importante; à l'examen, soubresauts musculaires, tremblement des extrémités, réflectivité vive; maladresse très atypique des mouvements de la diadococinésie et troubles aberrants des sensibilités, anesthésie globale segmentaire croisée (membre inférieur gauche et supérieur droit), manifestations hystériques très probables. Crises d'agitation et crises tachycardiques à 110-120 avec phénomènes d'accompagnement et anxiété importante. Palpitations quasi continues; le sujet tient en permanence sa main sur la région pré-cordiale. Irritabilité, céphalées qui peuvent être imputées à une sinusite maxillaire.

Histaminémie : 300 γ 0/00.

Les traitements par le bromure de calcium intra-veineux et le phénobarbital sont à peu près sans action. Le 3554 R.P. par contre (d'emblée 0 gr. 80 par jour pendant huit jours) a donné des résultats remarquables. Le sujet conserve une certaine irritabilité, mais la tension anxieuse a presque disparu. Les crises tachycardiques ne se reproduisent plus. Seul persiste un certain degré d'éréthisme vasculaire qui se traduit par quelques palpitations pourtant beaucoup plus rares et plus atténuées. Pas de crises d'agitation pendant le traitement qui est très bien toléré. La contre-suggestion fait régresser, puis disparaître l'anesthésie. L'arrêt du traitement est marqué par une aggravation : crise, palpitations plus intenses, déambulation. Reste amélioré cependant par rapport à l'état initial. Mis à nouveau au traitement par le bromure de calcium intra-veineux, le sujet réclame de lui-même la reprise du traitement par le 3554 R.P.

OBSERVATION 16. — B. Robert, 43 ans, pâtissier-confiseur.

Rapatrié sanitaire de Corée. Instabilité caractérielle constitutionnelle et phénomènes de psycho-névrose anxieuse évoluant depuis de nombreuses années, ayant en particulier provoqué un rapatriement sanitaire de Syrie sur le Val-de-Grâce

en 1938 avec la mention : « Etat anxieux et hippophobie ». Enurésie tardive. Echecs sociaux successifs dont l'un est à la base de l'engagement pour la Corée. Recrudescence des troubles pendant la traversée ayant motivé des hospitalisations successives à Saïgon, Choquan et au Japon : phénomènes anxieux avec troubles psycho-somatiques divers et notamment phénomènes dyspnéiques. Actuellement réhospitalisé en fin de congé. Anxiété. Pas de crises dyspnéiques, mais troubles cardiaques fonctionnels, hypersensibilité au bruit. Examen clinique négatif sur le plan neuro-somatique.

Histaminémie : 348 γ 0/00.

Après traitement au 3554 R.P. (0 gr. 80 par jour pendant 7 jours) très nette amélioration : sujet détendu, disparition des phénomènes subjectifs et des palpitations.

OBSERVATION 17. — B. Jean, 39 ans, militaire de carrière.

Etat dépressif avec préoccupations diverses, anxiété, insomnie, asthénie psychosomatique. Cet état dépressif est lié à des difficultés de service importantes dont les unes sont très réelles et les autres subissent une amplification accentuée. L'examen neurologique est négatif, ainsi que l'examen cardio-vasculaire, mais l'intéressé se plaint d'une douleur persistante au niveau du sacrum consécutive à un traumatisme et exacerbée par la toux. Il présente en outre un syndrome douloureux de colite gauche. La radiographie montre un aspect tubulaire du colon gauche et des images de formations polypoides qui doivent être considérées comme les reliquats d'une lambliaose constatée en 1949.

Tracé E.E.G. : normal, alpha régulier à 9,5 c/s dont l'amplitude oscille entre 60 et 100 microvolts.

Histaminémie : 580 γ 0/00.

Médication : 3554 R.P. (0 gr. 30 puis 0 gr. 60 par jour). Atténuation progressive de l'état dépressif et de l'anxiété. Le malade se présente dès lors sous un aspect de la symptomatologie organique ci-dessus décrite. La psychothérapie jointe à certaines circonstances heureuses de sa vie professionnelle (promotion au grade supérieur) ont certainement contribué à la réduction de l'état dépressif. Trois semaines après l'arrêt du traitement par le 3554 R.P., l'histaminémie est descendue à 290 γ 0/00.

ETATS SCHIZOPHRÉNIQUES

OBSERVATION 18. — C. Pierre, 20 ans, sapeur-pompier.

Pas de notion d'antécédents psychopathiques familiaux. Dès le début de son service, s'es fait remarquer par des bizarreries de comportement ou des attitudes étranges, des soliloques. Actuellement, état de ralentissement psychique avec troubles du cours de la pensée, barrages, conversation diffluente et par moment complètement incohérente. Inactivité, désintérêt, mimiques inadaptées. A présenté dès le premier jour de son hospitalisation une activité hallucinatoire. La possibilité d'évolution vers un état dissociatif doit être retenu. Examen clinique normal. Sérologie spécifique négative. F.O.: normal à droite; à gauche, papille congestive du côté nasal. Radio pulmonaire : normale. Sédimentation : 4, 16, 28. Interné à Saint-Anne.

Histaminémie : 43 γ 0/00.

OBSERVATION 19. — H. Henri, 18 ans.

Schizophrénie au début, gros ralentissement du cours de la pensée, petit élément catatonique. Facies figé, neutralité thymique. Examen clinique et complémentaires : négatifs.

Histaminémie : 49 γ 0/00.

OBSERVATION 20. — H. Aristide, 21 ans, ouvrier en mosaïque (origine yougoslave).

Père interné à Bonneval, un frère déjà traité par convulsivo-thérapie. Anorexie mentale sans support thymique, indifférence affective totale, trouble du cours de la pensée. Barrages. Discordance évoquant un état schizophrénique. Délire à forme paranoïde.

Examen neuro-somatique : négatif.

Histaminémie : 58 γ 0/00.

AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

OBSERVATION 21. — G. Adrien, 45 ans, gendarme.

Syndrome myasthénique. Début il y a deux ans. Apparition d'une fatigabilité rapide, épuisement musculaire aux membres supérieurs et inférieurs, majoration proximale. Ra-

pidement, le sujet se fatigue et est incapable de lever les bras à l'horizontale. Actuellement myasthénie avec atteinte des muscles à innervation bulbaire. Dysarthrie, nasonnement, troubles de la mastication. Ptosis et diplopie. Quelques phénomènes douloureux. L'administration de prostigmine fait disparaître tous les troubles observés.

Histaminémie : 167 γ 0/00.

OBSERVATION 22. — G..., 43 ans, militaire de carrière.

Début du syndrome neurologique actuel en 1943 par une sensation de lourdeur au niveau du membre inférieur gauche. Au cours des années suivantes, le syndrome neurologique se précise par des troubles sensitifs avec hypoesthésie puis anesthésie à la douleur et à la température localisés au membre inférieur gauche, remontant sur le tronc jusqu'en D4. En 1947, apparition de troubles identiques au niveau de la partie latérale du cou à droite, de l'hémiface droite et du moignon de l'épaule homologue; pas de troubles moteurs actuels. Abolition des réflexes cubito-pronateurs des deux côtés, dissociation des réflexes stylo-radiaux conservés seulement dans l'élément flexion des doigts, abolition des deux réflexes bicipitaux et du réflexe tricipital gauche. Exagération des réflexes rotuliens et achilléens sans signe de Babinski ni de Rossolimo Cyphose dorsale discrète apparaissant à la radiographie centrée sur D6 dont le corps non modifié dans sa texture est légèrement cunéiforme. Depuis 4 ans environ, algies extrêmement violentes dans l'hémiface et le moignon de l'épaule à droite avec hypersudation au niveau du front et de la joue à droite à l'occasion de la mastication des aliments, des variations brusques de température et de l'effort intellectuel. Ces algies constantes, entrecoupées de paroxysmes, se comportent presque comme une hyperpathie thalamique. Elles entretiennent de nombreuses insomnies. Elles sont rebelles à toutes les médications usuelles. Les barbituriques n'apportent qu'une sédation modérée, les opiacés n'ont pas été utilisés. La radiothérapie sur le renflement cervical est mal supportée : une dernière série s'est accompagnée, dès la première séance, de phénomènes d'intolérance à extériorisation cutanée (érythème à type d'urticaire sur les faces latérales du thorax extrêmement douloureuses).

Histaminémie : 167 γ 0/00.

L'utilisation du 3554 R.P. à la dose de 0 gr. 30 par jour assure au malade un sommeil régulier. Par contre, les paroxysmes douloureux survenant dans la journée chez un homme qui mène une vie professionnelle très active n'ont pas été modifiés. Le traitement est poursuivi; l'administration

du multergan chez un malade de ce genre est nécessairement progressive, en raison des phénomènes neuro-végétatifs très intenses et très douloureux déjà déclenchés par de multiples agents thérapeutiques.

OBSERVATION 23. — Mlle D., 29 ans.

Antécédents psychopathiques (électro-chocs en 1944). Travail depuis 1947 dans un laboratoire, ayant à sa gauche une sirène de Hartmann. Depuis 1948-49, céphalées occipitales qui se localisent actuellement un peu plus dans la région péri-auriculaire gauche avec hyperacousie douloureuse surtout marquée à gauche, sensation de battements dans le tympan et la région périauriculaire, accentuée par la chaleur ou le soleil. Devenue depuis septembre dernier hypersensible au thé et au café. L'ophtalmologiste aurait noté une hyperacuité visuelle. Une formule sanguine, par ailleurs normale dans ses autres éléments, montre une éosinophilie à 15 p. 100, mais la malade a travaillé peu de temps avant le prélèvement du sang dans une atmosphère saturée de kérosène (contenant une forte proportion de carbures cycléniques).

Histaminémie : 165 γ 0/00.

Après un traitement par le 2249 F, le 3554 R.P. est utilisé à la dose de 0 gr. 30 pendant 15 jours. Le multergan a diminué les céphalées qui sont devenues très supportables, mais les trompes d'auto, les claquements de porte déterminent toujours des phénomènes d'hyperacousie douloureuse.

COMITIAUX

OBSERVATION 24. — J. Pierre, 20 ans, typographe.

Comitialité essentielle. Tracé E.E.G. confirmatif, crises peu nombreuses. Pas d'aura. Pertes de connaissance brutales et totales. Pas de renseignement sur le déroulement des crises. Amnésie post-critique. Pas de morsure de la langue ni d'urination. Examen neurologique, ophtalmologique et radiographique normaux. Tracé E.E.G. (Dr Damasio) : Tracé instable comportant quelques bouffées d'alpha, mais surtout des bradyrythmes thêta de bas voltage à 6-7 c/s et moins, prédominant sur les régions latérales. Réaction d'arrêt visuelle peu appréciable. Dès la première minute d'hyperpnée on note une bouffée plus ample à 4-5 c/s constituée par 3 à 4 ondes à sommets pointus ou arrondis dont les pentes sont encochées par une petite pointe. Cette bouffée est généralisée, mais

plus ample sur les frontales. Quelques autres bouffées identiques assez rares sont notées dans la suite de l'hyperpnée et au cours de la stimulation lumineuse par éclairs couplés. Il existe une légère prédominance temporale gauche.

Histaminémie : 60 γ 0/00.

OBSERVATION 25. — S. Raymond, 21 ans. Pas de profession définie.

Comitialité apparue en 1946; début par des équivalents à type d'absence, crises avec perte de connaissance totale. Secousses cloniques généralisées. Sommeil consécutif. Jamais de pertes des urines. Morsure de la langue lors d'une de ces crises. Par ailleurs, instabilité psychomotrice; irritabilité importante, colères brusques et violentes, bagarres fréquentes. Examen neuro-somatique sans anomalies à retenir. Radiographie du crâne : légère accentuation des empreintes digitales au niveau de la voûte. Ex. : ophtalmoscopique : normal. Tracé E.E.G. confirmatif de la comitialité : bouffée de pointes ondes bilatérales synchrones à 3 c/s.

Histaminémie : 290 γ 0/00.

V. — ACTION DE L'HISTAMINE SUR LE TRACÉ ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIQUE

Nous avons étudié l'action de l'histamine injectée par voie sous-cutanée au cours de l'enregistrement de tracés électroencéphalographiques qui ne présentaient pas d'atypie spécifique au repos ou pendant l'hyperpnée et chez un comitial dont le tracé standard présentait des altérations spécifiques (bouffées de pointe ondes bilatérales synchrones). Les doses injectées ont varié de un à deux milligrammes. Aucun des sujets étudiés ne présentaient d'antécédents allergiques. Pour les doses de un milligramme, nous n'avons observé aucune manifestation clinique après l'injection. Avec un milligramme et demi et deux milligrammes, au bout de deux à trois minutes, nous avons chaque fois provoqué l'apparition de céphalées pulsatiles fronto-temporales, d'ailleurs très transitoires, avec une congestion intense du visage. Les tracés standards enregistrés après l'injection n'ont pas permis d'identifier de modifications importantes. Il n'est pas exclu cependant qu'une méthode d'analyse plus fouillée des tracés puisse mettre en évidence de petites modifications dans la répartition chronologique et spatiale des fréquences cérébrales. En effet, on note parfois de légères modi-

fications portant sur le rythme alpha. Elles consistent en variations intéressant la morphologie (plus ample), la fréquence (un peu plus rapide), la répartition spatiale (extension à des territoires qui n'en comportent pas ou peu, meilleure individualisation des trains d'ondes) Sur le tracé de comitativité, aucune modification apparente autre qu'une augmentation d'amplitude de l'alpha ; les accidents électriques ne sont pas réapparus après l'injection.

Il est difficile de dire si l'histamine s'est opposée à leur apparition, car sur le tracé préalable, une seule bouffée d'onde lente a été enregistrée. Toutefois, cette action de l'histamine ne serait pas pour nous surprendre, car si nous en croyons Kajtor, elle possède une action anticonvulsivante marquée sur les crises induites par le cardiazol, et d'autre part, certains antihistaminiques, tels que la pyribenzamine, peuvent déclencher des crises chez les comitiaux et provoquent une augmentation nette des anomalies sur les tracés (Churchill et Gammon). Il ne semble pas toutefois que l'action antihistaminique seule intervienne dans ce dernier cas.

R. André, 20 ans, état dépressif de type névrotique. Tracé n° 1 (Dr Damasio) :

Tracé de repos instable, synchrone sur les deux hémisphères, principalement constitué par un alpha à 8,5-9 c/s, dont l'amplitude oscille entre 80 et 100 microvolts, prenant parfois un caractère pointu et entrecoupé de bradyrythmes theta à 5-6 c/s, perceptibles sur toutes les dérivations symétriques, mais prédominant sur les régions latérales. La réaction d'arrêt visuelle s'exerce sur le rythme alpha. L'hyperventilation amplifie légèrement et globalement le tracé sans faire apparaître d'anomalie caractérisée. L'injection de un milligramme d'histamine ne modifie pas sensiblement le tracé. On note toutefois des bouffées d'alpha mieux individualisées, sans changement appréciable de la morphologie et de la fré-

quence. L'activité thêta devient un peu plus abondante à la fois dans sa répartition chronologique et spatiale.

Conclusion : Tracé labile. Légère tendance à l'hypersynchronie de l'alpha. Pas d'anomalie spécifique de la comitativité.

S.. Jean, 20 ans, état dépressif anxieux. Tracé n° 2 (Dr Damasio) :

Tracé peu ample constitué par un alpha à 9 c/s, associé sur les régions antérieures et latérales à une activité thêta de bas voltage à 7 c/s supportant des rythmes rapides. Réaction d'arrêt efficace. L'hyperpnée enrichit le tracé en alpha au début, puis apparaissent rapidement des rythmes rapides musculaires. Après l'hyperpnée, activité thêta dominante. Pas d'altération caractérisée. Après l'injection d'un milligramme d'histamine sous-cutanée, tracé inchangé, sauf accentuation légère des artefacts musculaires. Ces rythmes rapides gênent la lecture; cependant, à l'exception d'une légère augmentation d'amplitude de l'alpha, il ne semble exister aucune modification appréciable de tracé.

V. Lucien, 39 ans, dystonie neuro-végétative, asthénie avec un spécifique éthylique. Tracé n° 3 (Dr Damasio) :

Le tracé chez ce sujet extrêmement contracté est de faible amplitude et parasité au début par des artefacts extrinsèques. Il se normalise au début de l'hyperpnée et apparaît constitué principalement par un alpha à 9 c/s assez régulier et assez bien synchronisé. Pas de modifications notables sous l'influence de l'hyperpnée. L'injection d'histamine (un milligramme) n'apporte pas, à elle seule, de modification objective du tracé, mais la stimulation lumineuse déclenche un état manifestement névropathique avec anxiété vive qui se traduit sur le tracé par des grapho-éléments sans signification pathologique.

C. André, 21 ans, petit épisode dépressif chez un soldat par ailleurs normalement équilibré du point de vue psychique. Tracé n° 4 (Dr Damasio) :

Tracé de repos peu volté et désynchronisé constitué par

des courtes bouffées d'alpha à 10 c/s séparées par des bradyrhythmes thêta très labiles supportant de petites oscillations rapides. Il existe d'emblée une légère asymétrie qui persiste pendant toute la durée du tracé et qui porte surtout sur l'alpha qui est moins abondant et un peu moins ample sur l'hémisphère gauche. La réaction d'arrêt visuelle est efficace. L'hyperpnée ne fait pas apparaître d'altérations électriques caractérisées. L'histamine (un milligramme) enrichit sensiblement le tracé en alpha dont l'amplitude et la fréquence augmentent légèrement. Cette modification est particulièrement sensible sur les secteurs antérieurs. L'asymétrie constatée sur le tracé initial persiste, mais nettement atténuée.

Conclusion : Asymétrie discrète du tracé qui est moins stable et plus lent à gauche. A noter l'existence des modifications discrètes de l'activité alpha après injection d'histamine.

D. Guy, 20 ans, trauma crânien dans les antécédents. Pas de syndrome subjectif. Examen clinique négatif. Tracé n° 5 (Dr Damasio) :

Tracé de repos normal et régulier constitué par un alpha à 9,5 c/s à peu près continu avec quelques renforcements en fuseau. Bonne réaction d'arrêt visuelle. L'hyperpnée modifie peu le tracé et ne fait apparaître aucun accident électrique anormal. L'injection de 2 milligrammes d'histamine ne provoque aucune modification graphique appréciable.

L. Henri, 20 ans, énurésie tardive. Trauma crânien fermé à l'âge de 15 ans. Céphalées syncipitales peu intenses. Légers troubles du caractère et de la mémoire. Tracé n° 6 (Dr Damasio) :

Tracé de très faible voltage parasité par des artefacts extrinsèques. Peu d'alpha. Quelques courtes bouffées à 12-13 c/s sont perceptibles à la fermeture des yeux. Au cours de l'hyperpnée, l'alpha devient un peu plus abondant. Il n'apparaît pas d'anomalies caractérisées. L'injection d'histamine (un milligramme cinq) accentue l'instabilité du tracé, en particulier il existe des oscillations lentes atypiques sur l'hémisphère gauche, mais l'éventualité d'un artefact est probable.

S. Raymond, 21 ans, comitialité essentielle. Tracé n° 7
(Dr Damasio) : 

Tracé constitué par un alpha à 8,5-9 c/s, régulier et symétrique, perceptible sur toutes les dérivations. Bonne réaction d'arrêt visuelle. A la quatrième minute d'hyperpnée, survient une bouffée de pointes ondes bilatérales synchrones à 3 c/s, à prédominance frontale bilatérale. L'injection d'histamine (un milligramme cinq) augmente légèrement l'amplitude de l'alpha sans modifier la fréquence d'une façon sensible, mais ne fait apparaître aucun rythme anormal.

CONCLUSIONS

1. — Le taux normal moyen de l'histaminémie, tel qu'il peut être fixé d'après les différents travaux, est de 56 γ 0/00. L'amplitude des variations observées est voisine de 40 p. 100.

2. — L'injection sous-cutanée de 1 à 2 milligrammes de dichlorhydrate d'histamine ne modifie pas sensiblement le tracé électroencéphalographique du sujet normal. On observe dans 50 p. 100 des cas de légères modifications du rythme alpha.

3. — Des déterminations de l'histaminémie ont été effectuées dans divers états neuro-psychiatriques.

L'histaminémie s'est révélée augmentée dans la plupart des cas étudiés, sauf chez les schizophrènes, dans un état mélancolique, et chez un hypocondriaque.

Le pourcentage d'élévation le plus important est noté chez les anxieux.

4. — Il est impossible de préciser actuellement si l'hyperhistaminémie joue un rôle déterminant dans l'apparition des phénomènes anxieux ou si elle n'est que le témoin contingent d'une perturbation métabolique.

5. — L'antihistaminique de synthèse 3554 R.P. entraîne des améliorations plus ou moins nettes des phénomènes anxieux dans presque tous les cas.

6. — Le critère de l'activité thérapeutique par les antihistaminiques de synthèse ne constitue pas une preuve pathogénique suffisante en raison de l'action anticholinergique et sédative générale de ces produits.

Vu : *Le Doyen,*
BINET.

Vu : *Le Président de Thèse,*
BINET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL (J.-J.) et KUBOTA (S.). — On the presence of histamine in the hypophysis, cerebri and other tissues of the body and its occurrence among the hydrolytic decomposition products of proteins. *J. Pharmacol. et Expér. Thérap.*, 1919, 13, 243.
- ABRAMSON. — Psychodynamics and allergic patients. *Ann. Allergy*, 1948, 6, 219.
- ACKERMANN (D.) et FUCHS (V.-G.). — Zur Frage des Vorkommens von Histamin in normalen Harn. *Ztschr. f. physiol. Chem.*, 1939, 259, 32.
- ADAM (H.-M.), HUNTER (R.-B.) et KINNEAR (T.-W.-G.). — Observations on urinary excretion of histamine in urticaria. *Quart. J. exp. Physiol.*, 1950, 36, 49.
- ADAM (H.-M.). — Excretion of histamine in human urine. *Quart. J. exp. Physiol.*, 1950, 35, 281.
- AMBACHE (N.). — Interaction of drugs and effect of cooling on isolated mammalian intestine. *J. Physiol.*, 1946, 104, 166.
- ANREP (G.-V.) et BARSOUM (G.-S.). — Appearance of histamine in the venous blood during muscular contraction. *J. Physiol.*, 1935, 85, 409.
- ANREP (G.-V.), BARSOUM (G.-S.) et TALAAT (M.-M.). — Liberation of histamine by the heart muscle. *J. Physiol.*, 1936, 86, 431.
- ANREP (G.-V.), AYADI (M.-S.), BARSOUM (G.-S.), SMITH (J.-R.) et TALAAT (M.-M.). — Excretion of histamine in urine. *J. Physiol.*, 1944, 103, 155.

- ANREP (G.-V.), BARSOUM (G.-S.), SALAMA (S.) et SOUIDAN (Z.). — Libération of histamine during reactive hyperoemia and muscle contraction in man. *J. Physiol.*, 1944, 103, 297.
- BILLIG (O.) et HESSER (H.). — Histamine content of the blood during insuline shock therapy. *Arch. of Neurol. and Psych.*, 1944, 52, 65.
- BINET (L.) et BURSTEIN (M.). — Vaso-dilatation périphérique après injection intra-artérielle de trypsine. Effet non supprimé par un antihistaminique de synthèse, le 3277 R.P. *C.R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 494.
- BINET (L.) et MARQUIS (M.). — La destruction de l'histamine par le poumon. *C.R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 1285.
- BINET (L.) et ROISIN (R.). — Sur le rôle possible joué par l'histamine dans l'intoxication oxycarbonée. *Sem. Hôp. Paris*, 1951, n° 73-2681.
- BLOOM (W.). — Histamine as an inflammatory agent. *John Hopkins Hosp. Bull.*, 1922, 33, 185.
- BROWN (C.-L.) et SMITH (R.-G.). — An histamine-like substance in the gastric juice. *Amer. J. Physiol.*, 1935, 113, 455.
- BORDET (J.). — Gelose et anaphylotoxine. *C.R. Soc. Biol.*, 1913, 74, 877.
- BURSTEIN (M.) et PARROT (J.-L.). — Elévation de l'histaminémie chez le chien à la suite de l'injection d'une forte dose d'atropine. *C.R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 211.
- BADEL (M.). — Contribution à l'étude de l'histamine en dermatologie. Thèse Doct. Pharm. Lyon, 1943.
- BARAUD (J.), GENEVOIS (L.), MANDILLON (G.) et RINGENBACH (G.). — Dosage de l'histamine dans le sang au cours de diverses intoxications. *C.R. Acad. Sciences*, 1946, 222, 760.
- BARSOUM (G.-S.) et GADDUM (J.-H.). — The pharmacological estimation of histamine and adenosine in blood. *J. Physiol.*, 1935, 85, 114.
- BARTOSCH (R.-X.), FELDBERG (W.) et NAGEL (E.). — Die Uebertragung der anaphylaktischen Lungestorre auf die Lunge normaler Meerschweichen. *Pflügers Arch.*, 1932, 230, 674.

- BERTHELOT (Al.) et BERTRAND (D.-M.). — Isolement d'un microbe capable de produire de la β imidazoléthylamine aux dépens de l'histidine. C.R. Acad. Sciences, 1912, 154, 1643.
- BEST (C.-H.), DALE (H.-H.), DUDLEY (H.-W.) et THORPE (W.-V.). — The nature of the vasodilator constituents of certain tissue extracts. J. Physiol., 1927, 62, 397.
- BEST (C.-H.) et MAC HENRY (E.-W.). — The inactivation of histamine. J. Physiol., 1930, 70, 349.
- CAPUANI (G.-F.). — L'allergie au cours du syndrome d'adaptation générale de Selye. Minerva Médica, 1952, 43, 93.
- CARLSTEN (A.). — Effect of adrenalectomy on lymph and plasma histaminase. Acta physiol. Scand., 1950, suppl. 70, 20 à 30.
- CARLSTEN (A.) et WOOD (D.-R.). — Restauration of normal lymph histaminase in adrenalectomized cats by adrenocortical extracts. Proc. Physiol. Soc., 1950, III, 8P.
- CARNOT (P.), KASKOWSKI (W.) et LIBERT (E.). — L'influence de l'histamine sur la sécrétion des sucs digestifs chez l'homme. C.R. Soc. Biol., 1922, 86, 375.
- CERQUA (S.). — L'equivalente istaminico nel sangue in diverse condizioni patologiche. Minerva Medica, 1936, 14, 542.
- CHAMBORS (R.) et ZWEIFACH (B.-W.). — Intercellular cement and capillary permeability. Physiol. Rev., 1947, 27, 436.
- CHAMBON (M.) et LAUDAUD (J.). — L'histaminémie chez les galeux. C.R. Soc. Biol., 1942, 136, 798.
- CHAMBON (M.) et BERTHIER (J.). — Histamine et histaminémie au cours des lésions hépatiques. C.R. Soc. Biol., 1945, 139, 506.
- CHAUCHARD (A.-B.) et SARADJICHVILI (P.). — Etude quantitative de l'action de l'histamine sur l'excitabilité des fibres inhibitrices cardiaques du nerf vago-sympathique. C.R. Soc. Biol., 1928, 99, 53.
- CHURCHILL (J.-A.) et GAMMON (G.-D.). — The effect of anti-histamine drugs on convulsive seizures. J.A.M.A., 1949, 141, 18.
- CICARDO (V.-H.) et STOPPANI (Al.-U.-M.). — Histamine presence in extracts of central nervous system. Publ. Centro invest. Tisiol., 1945, 13, 153.

CLAUDE (H.) et LÉVY VALENSI. — Les états anxieux. Maloine, Paris, 1938.

CODE (C.-F.). — The quantitative estimation of histamine in the blood. *J. Physiol.*, 1937, 89, 257.

CODE (C.-F.). — The source in the blood of the histamine-like constituents. *J. Physiol.*, 1937, 90, 349.

CODE (C.-F.). — The histamine-like activity of white blood cells. *J. Physiol.*, 1937, 90, 485.

CODE (C.-F.) et ING. — The isolation of histamine from the white cells layer of centrifugated rabbit blood. *J. Physiol.*, 1937, 90, 501.

CODE (C.-F.) et MAC DONALD (A.-D.). — The histamine-like activity of blood. *Lancet.*, 1937, 2, 730.

CODE (C.-F.), EVANS (C.-L.) et GREGORY (R.-A.). — Blood histamine and cardiac activity. *J. Physiol.*, 1938, 92, 344.

COLLDAHL (C.-G.), WAHNBERG et C.-B. LAURETT. — In what form does histamine occur in plasma. *Acta physiol. Scand.*, 1946, 12, 1-2.

CRAVER (B.-N.). — The pharmacodynamics of histamine. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 50, 1029.

DALE (H.). — Antihistamine substances. *Brit. Med.*, 1948, 2, 281.

DALE (H.). — The pharmacology of histamine. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 50, 1017.

DALE (H.-H.) et LAIDLAW (P.). — The physiological action of β imidazoethylamine. *J. Physiol.*, 1910, 41, 318.

DALE (H.-H.) et LAIDLAW (P.). — Histamine shock. *J. Physiol.*, 1918, 52, 355.

DALY I. de B., PEAT (S.) et SCHILD (A.). — *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1935, 26, 53.

DAVID (Henri). — De l'action des antihistaminiques sur certains états prédémentiels avec excitation psychomotrice chez le vieillard. Thèse Doct. Méd. Paris, 1951.

DAUMEZON (G.) et CASSAN (L.). — Essai de thérapeutique abortive d'accès maniaco-dépressif par le 2339 R.P. *Ann. Méd. Psychol.*, 1943, 2, 432.

- DATTNER (B.). — Über nervöse erscheinungen alimentären Überempfindlichkeit. *Nervenartz*, 1931, 4, 573.
- DECOURT (Ph.). — Un nouvel agent thérapeutique à fonction mixte antihistaminique et anticholinergique : le thiazinamon. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1950, n° 31-32, 632.
- DELHERM (L.), GAJDOS (A.) et GAJDOS TÖRÖK. — L'histamine Vigot, Paris, 1935.
- DEKANSKI (J.). — Effect of cutaneous burns on histamine in mice. *J. Physiol.*, 1945, 104, 151.
- DRAGSTEDT (C.-A.). — The role of histamine and other metabolites in anaphylaxis. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 50, 1039.
- DUBAR (J.), LAMACHE (A.) et EY. — L'action de l'histamine sur la tension du globe oculaire. Influence du système neuro-végétatif. *Bull. Soc. Opht. Paris*, 1929, 41, 421.
- DUCROT (R.) et DECOURT (Ph.). — Action pharmacodynamique d'un dérivé à fonction ammonium quaternaire de la phénothiazine (3554 R.P.) en dehors de son action anti-histaminique. *C.R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 911.
- ELLINGER (F.). — Ueber die Entsehung einer des Blutdruck senkenden und den Darm erregenden Stoffes aus Histidin durch Ultraviolettstrahlung. *Arch. Exp. Paht. u. Pharm.*, 1928, 136, 129.
- EMMELIN (N.), KAHLSON (G.-S.) et LINDSTRÖM (K.). — Liberation of histamine from skin during anaphylactic reaction in guinea pig. *Acta physiol. Scand.*, 1941, 2, 78.
- EMMELIN (N.), KAHLSON (G.-S.) et WICKSELL (F.). — Histamine in plasma and methods of its estimation. *Acta physiol. Scand.*, 1941, 2, 123.
- ESMACH (O.). — Histamine and antihistamine treatment of headache patients. *Acta psychiat. et neurol.*, 1948, 23, 235.
- EULER (Von) (U.-S.) et PURHOLD (A.). — Histamine in Organs and its relation to the Sympathie supply. *Acta physiol. Scand.*, 1951, 24, 218.
- FELDBERG (W.) et PATTON (W.-D.-M.). — Release of histamine by morphine alkaloids. *Proc. Physiol. Soc.*, 1950, 3, 19 P.
- FELDBERG (W.) et SCHILF (E.). — Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die humoral Physiologie. Springer Berlin, 1930.

- FELL (N.). — Histamine protein complexes in anaphylaxis and allergy review. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 50, 1077.
- FONTÈS (G.) et TRIVOLLE (C.). — Action hématopoiétique de l'histamine. *C.R. Soc. Biol.*, 1930, 105, 917.
- FRIEDEBERGER (E.) et MORESCHI (A.). — Ueber anaphylotoxin. *Berl. Klin. Wchschr.*, 1912, 49, 741.
- FRIEDMAN (E.). — The effect of autonomic drugs on the cerebro spinal fluid pressure in schizophrenic and non schizophrenic psychosis. Effect of histamine. *J. Nerv.-Ment. Dis.*, 1940, 92, 512.
- GABRAOUI (B.). — Histamine liberation during muscular contraction in man. *J. Roy. Egyptian M.A.*, 1950, 33, 677.
- GADDUM (J.-H.). — Histamine. *Brit. Med. J.*, 1948, 1, 867.
- GADDUM (J.-H.). — Metabolism of histamine. *Brit. Med. J.*, 1951, 11, 987.
- GERAUER-FUELNEGG (E.) et ALT (H.-L.). — Manometric studies on the bioxydation of histamine. *Proc. soc. exp. Biol.*, 1932, 29, 531.
- GRAHAM (T.-G.), WOLF (S.) et WOLFF (H.-G.). — Changes in tissue sensitivity associated with varying life situations and emotions. *J. Allergy*, 1950, 21, 478.
- GUGGENHEIM (M.). — Les amines biologiques (tr. française). Baillière, Paris, 1934.
- GUTTENTAG (O.-E.). — Histamine und histaminartige Substanzen in Blut. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1931, 162, 727.
- HALPERN (N.-B.). — Acquisitions médicales récentes. Flammarion, Paris, 1938 (p. 231).
- HANKE (M.-T.) et KOESSLER (K.-K.). — On the production of histamine, tyramine and phenol in common laboratory media by certain intestinal microorganisms. *J. Biol. Chem.*, 1924, 59, 855.
- HOLMES (T.-H.), GOADELL (H.), WOLF (S.) et WOLFF (H.). — Evidence on the genesis of certain common nasal disorders. *Am. J. Med. Sc.*, 1949, 218, 16.
- JANCZO (M.). — L'histamine activateur physiologique du système réticulo-endothélial. *Orvosok lapja*, 1947, 3, 1025.

- KASTOR (F.). — The anticonvulsive action of histamine and of other vasodilating drugs on experimental convulsions in man. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1950, 112, 511.
- KALK (H.). — Zur frage der Existenz einer histaminähnlichen Substanz beim Zustandekommen des Dermographismus. *Klin. Wchschr.*, 1929, 9, 64.
- KATZ (G.) et COHEN (S.). — Experimental evidence for histamine release in Allergy. *J.A.M.A.*, 1941, 117, 11782.
- KELLAWAY (C.-H.) et COWELL. — On the concentration of the blood and the effects of histamine in adrenal insufficiency. *J. Physiol.*, 1923, 57, 82.
- KOCH (W.-F.). — Toxic bases in the urine of parathyroidectomized dogs. *J. Biol. Chem.*, 1913, 15, 43.
- LANGEN (DE) (C.-D.). — Le rôle de l'histaminémie en pathologie. *Sem. Hôp. Paris*, 1952, 36, 1489.
- LAVAUD (M.-T.). — Recherches sur la libération de l'histamine au cours de divers états de choc. Thèse Doct. Pharm., Lyon, 1943.
- LEWIS (T.) et GRANT (R.-T.). — Vascular reaction of skin to injury liberation of histamine-like substance in injured skin; the underlying cause of factitious urticaria and of wheals produced by burning; and observation upon nervous control of certain skin reactions. *Heart*, 1924, 2, 209.
- LISON (L.) et SMULDERS (J.). — Action de l'histamine sur le système réticulo-endothélial chez la grenouille. *C.R. Soc. Biol.*, 1949, 1143, 575.
- LOEPER (M.), LESURE (A.) et THOMAS (A.). — Contribution à l'étude du dosage des imidazols dans les urines, les selles et les sérums. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1934, 16, 1385.
- MAC HENRY (E.-W.) et GAVIN (G.). — Histaminase. IV Further studies on purification. V Source of the ammonia formation in the histamine histaminase reaction. *Biochem. J.*, 1935, 29, 622.
- MAC INTOSH (F.-C.) et PATON (W.-D.M.). — Liberation of histamine by certain organic bases. *J. Physiol.*, 1949, 109, 190.

MALMEJAC (J.) et CRUCK (S.). — Discussion sur le rôle de l'histamine au cours des chocs anaphylactiques et peptonés. *J. Physiologie*, 1949, 41, 224 A.

MARCOU (I.), PARHON et COMSA. — La teneur en histamine du sang normal et pathologique. *Soc. Med. Hop. Bucarest*, 1936, n° 9, 246.

MAURIC (C.) et LAROCHE (Cl.). — Le traitement des états allergiques. Premier congrès européen de l'allergie. *Acta allergologica*, 1950, III, suppl. 1-262.

MELLANBY et TWORT (R.-W.). — On the presence of β imidazolethylamine in the intestine wall with the method of isolating a bacillus from the alimentary canal which converts histidine into this substance. *J. Physiol.*, 1912, 13, 4553.

METZGER (F.-C.). — Emotions in the allergic individuals. *Am. J. Psychiat.*, 1947, 103, 697.

METZGER (F.-C.). — Allergy and psychoneuroses. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1949, 109, 240.

MEYRAT (G.). — Essai de thérapeutique antihistaminique en psychiatrie. *Revue médicale de la Suisse romande*, février 1946, n° 2.

MILLER (H.) et BARUCH (D.-W.). — Group and individual psychotherapy as an adjunct in the diagnosis and treatment of allergy. *American Academy of Allergy*, New-York, 25 nov. 1946; in Weiss F. *Bull. New-York Acad. Méd.*, 1947, 5, 604.

MINARD (D.). — An electrodialytic method for the quantitative extraction of histamine from small quantities of blood and plasma. *Am. J. Physiol.*, 1940, 129, 424.

MINARD (D.). — Presence and distribution of histamine in blood. *Am. J. Physiol.*, 1945, 1132, 327.

MITUMOTO. — Japan Derm. a ur, 1941, n° 3, 25. In Pellerat thèse.

MONGAR (J.-L.) et SCHILD (H.-O.). — Potentiation of the action of histamine by semicarbazide. *Nature London*, 1951, 167, 232.

MOREL (F.) et MAROIS (M.). — Action de l'histamine sur le système vasculaire du lapin étudié au moyen du radio-sodium. *C.R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 464.

- MONTASSUT (M.). — Discussion. Ann. Med. Psych., 1943, 2, 432.
- MONTASSUT (M.), DELAVILLE (M.) et RUSSEL. — Emotivité, potassium et calcium plasmatique. Encéphale. 1930, 25, 471.
- NASMYTH (P.-A.) et STEWART (H.-C.). — The release of histamine by opium alkaloids. Proc. Roy. Soc., 1950, 3, 19 P.
- NOBLE (R.-L.) et COLLIP (J.-B.). — The response of normal, hypophysectomized and adrenalectomized rats to histamine administration. Am. J. Physiol., 1941, 133, 623.
- OEHME (C.). — Ueber die Wirkungsweise des Histamins. Arch. Exp. Path. u Pharmokol., 1913, 72, 76.
- OJERS (G.), HOLMES (C.-A.) et DRAGSTAEDT (C.-A.). — Relation of liver histamine to anaphylactic shock in dogs. J. Pharmacol. Exper. Therap., 1941, 73, 33.
- PARRON (C.-C.) et GINGOLD (N.). — L'histamine dans le sang veineux avec et sans restriction circulatoire. Presse médicale, 1937, 844.
- PARROT (J.-L.). — Les manifestations de l'anaphylaxie et les substances histaminiques. Etude clinique, expérimentale et thérapeutique. Thèse Doct. Méd. Paris, 1938.
- PARROT (J.-L.). — La transmission chimique de l'influx nerveux et les hormones tissulaires. Paris Médical, 1938, 28, 357.
- PARROT (J.-L.). — Nouvelles recherches sur la pénétration de l'histamine par voie intestinale. Rôle protecteur du sucre intestinal et de la muqueuse. C.R. Soc. Biol., 1949, 143, 1553.
- PARROT (J.-L.). — L'histaminémie du cobaye après injection d'histamine. J. de Physiologie, 1949, 251-A.
- PARROT (J.-L.), DEBRAY (Ch.) et RICHET (G.). — Sur le mécanisme physiologique des ulcères gastroduodénaux. Presse médicale, 1945, 53, 218.
- PARROT (J.-L.) et GABE (M.). — Sur la séparation de l'histamine dans les éléments constitutifs du sang humain. C.R. Soc. Biol., 1945, 139, 965.
- PARROT (J.-L.) et RICHET (G.). — Méthode de dosage biologique de l'histamine dans les liquides biologiques. Soc. franc. biol. Clin., 1944.

- PARROT (J.-L.), URQUIA (D.-A.) et LABORDE (C.). — Action du sérum humain provenant de sujets normaux et asthmatiques sur l'activité biologique de l'histamine. C.R. Soc. Biol., 1951, 145, 885.
- PELLERAT (J.). — Recherches sur l'histamine et les antihistaminiques de synthèse. Thèse Doct. Sci. Nat., Lyon, 1945.
- PERRAULT (M.) et BAILLET (J.). — Syndromes allergiques et états humoraux. Sem. Hôp. Paris, 1952, 20, 855.
- PICKERING (G.-W.). — Experimental observation on headache. Brit. Med. J., 1939, 1, 907.
- POCOULÉ (A.). — Recherches sur l'histaminémie normale et pathologique. Thèse Doct. Méd. Paris, 1937.
- POLONOWSKI (M.). — Pathologie chimique. (Masson, Paris, 1952). La chimie de l'allergie, J.-L. Parrot, t. 1, p. 547.
- POPIELSKI (L.). — β imidazoläthylamine und die Organextrakte. Pflüger's Arch., 1920, 178, 214.
- REID (G.). — The eosinophil count in health and in mental disease, a biometrical study. Acta. Psychiat. et neurol., 1947, suppl. XL.
- REID (G.). — Liberation of histamine by d-tubocurarine. Nature London, 1950, 165, 320.
- ROCHA E SILVA (M.). — Histaminica e anafilaxia. Edigraf Sao Paulo, 1946.
- ROCHA E SILVA (M.). — The role played by leucocytes and platelets in anaphylactic and peptone shock. Ann. New-York, Acad. Sci., 1950, 50, 1045.
- ROCHA E SILVA (M.). — Concerning the mechanism of anaphylaxis and allergy. Brit. Med. J., 1952, 1, 779.
- ROSE (B.) et BROWNE (J.-S.-L.). — Studies on release of histamine from blood cells of rabbit by addition of horse serum or egg albumin in vitro. J. Immunol., 1945, 41, 403.
- ROSENTHAL (S.-R.). — Histamine as possible chemical mediator for cutaneous pain : painful responses on intradermal injection of perfusates from stimulated human skin. J. Appl. Physiol., 1949, 2, 348.

- ROSENTHAL (S.-R.). — Histamine as possible chemical mediator for cutaneous pain, dual pain response to histamine. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1950, 74, 167.
- ROSENTHAL (S.-R.) et MINARD (D.). — Experiments on histamine as chemical mediator for cutaneous pain. *J. Exp. Med.*, 1939, 70, 415.
- ROSENTHAL (S.-R.) et TABOR (H.). — Improved colorimetric method for estimation of histamine. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 1948, 92, 425.
- ROTHLER. — Ueber das Verhalten der Amine bei Dyspepsie in Intoxication. *Jahrb. Kindhkr.*, 1918, 120, 162.
- SCHILD (H.-O.). — Histamine release in anaphylactic shock from various tissues of guinea pig. *J. Physiol.*, 1939, 95, 393.
- SCROGGIE (A.-E.) et JACQUES (L.-B.). — Release of histamine and heparine by antigen from isolated perfused liver of sensitized dog. *J. Immunol.*, 1949, 62, 1103.
- SELYE (H.). — Acute phlegmonous appendicitis produced by intraveinuous administration of histamine. *The Lancet*, 1936, 2, 1210.
- SERAFINI (U.). — Studies on histamine and histamine antagonists. *J. Allergy*, 1948, 19, 256.
- SERAFINI (U.) et BIOZZI (G.). — La prova di carico con histamina curve istaminemiche da carico nei normali e negli asmatici. *Il Policlinico (Sezione Pratica)*, 1946, 53, 985.
- SKONBY (A.-P.). — Sensitization of pain receptors by cholinergic. *Acta physiol. Scand.*, 1951, 24, 8.
- STAUB (H.). — Histaminämie nach Adrenalin (eine physiologische gegenregulation). *Experientia*, 1946, 2, 29.
- STETSON (C.-A. Jr.). — Studies on the mechanism of the Schwarzman phenomenon, certain factors involved in the production of the local hemorrhagic necrosis. *J. Exp. Med.*, 1951, 93, 489.
- STORCH (Von) (J.-T.-C.). — Relation of experimental histamine headache to migraine and non migraine headache. *Arch. of Neurol. and Psychiat.*, 1944, 44, 36.

- SWANBERG H. — Histaminase in pregnancy with special references to its origin and formation. *Acta physiol. Scand.*, 1950, 23, suppl. 79.
- SWEDIN B.). — Untersuchungen über das Diaminoxydase-ferment histaminase. *Acta medica Scand.*, 1943, 114, 210.
- SECZYŃSKI. — Die adrenalinabsondernde Wirkung des Histamines und ihre Beeinflussung durch Nikotine. *Arch. Exp. Path. u Pharm.*, 1937, 106, 319.
- TABOR (H.) et MOSETTIG (E.). — Isolation of acetylhistamine from urine following oral administration of histamine. *J. Biol. Chem.*, 1949, 180, 703.
- TRETHEWEY (E.-R.) et GAFFNEY (F.-M.). — Influence of serum gonadotropic hormone on histamine content of and ease of release of histamine by trypsin from guinea pig lung. *Australian J. Exper. Biol. M. Sc.*, 1949, 27, 503.
- UNGAR (G.). — Les substances histaminiques et la transmission chimique de l'influx nerveux. Hermann et Cie. Paris, 1937.
- UNGAR (G.) et DUBOIS (J.). — Sur la présence d'une substance analogue à l'histamine dans l'urine de femme enceinte. *C.R. Soc. Biol.*, 1937, 125, 963.
- UNGAR (G.), ZERLING (M.-R.) et POCOULÉ (A.). — Sur la nature histaminique de la substance libérée par excitation antidromique des nerfs sensitifs. *C.R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 778.
- URBACH (F.) et GOTTUEB. — Allergy. Grune et Stratton, New-York, 1943 (p. 71).
- VALENTINE (W.-N.), PEARCE (M.-L.) et LAWRENCE (J.-L.). — Histamine content of blood with special reference to leukemia, leukemoid reactions and leucocytosis. *Blood*, 1950, 5, 623.
- VANDENDRIESSCHE (R.) et JAWORSKI (Z.). — L'histaminémie au cours de la grossesse normale. *C.R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 1289.
- WATERS (F.-T.). — The detoxification of histamine. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 50, 1068.
- WEISS E.). — Psychosomatic aspect of allergic disorders. *Bull. New-York Acad. Med.*, 1947, 5, 604.

WOOD (D.-R.). — Inhibition of experimental secretion by histamine antagonists. Proc. Physiol. Soc., 1950, 38-P.

ZELLER (E.-A.) — Diamin-oxydase. Advances Enzymol., 1942, 2, 93.

ZON (L.), CEDER (E.-T.) et CRIGLER (C.-W.). — Presence of histamine in inflammatory lesions. Arch. Path., 1942, 33, 452.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
------------------------	----

PREMIERE PARTIE

I. — <i>Propriétés physicochimiques de l'Histamine</i>	15
II. — <i>Métabolisme</i>	17
III. — <i>Histaminurie. Histaminémie. Valeur de l'Histaminémie</i>	27
IV. — <i>Pharmacodynamie. Dédutions sur le rôle de l'Histamine en physiologie normale et en physiopathologie</i>	33
V. — <i>Dosage. Taux physiologique</i>	41

DEUXIEME PARTIE

I. — <i>Histamine et Allergie</i>	53
II. — <i>Etude critique de l'Hyperhistaminémie</i>	61
III. — <i>L'Allergie et l'Histamine en psychiatrie</i>	65
IV. — <i>OBSERVATIONS</i>	77
V. — <i>Action de l'Histamine sur le tracé électroencéphalographique</i>	89
CONCLUSIONS	95
BIBLIOGRAPHIE	97

